

ÉVALUER
LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

OPDIVO (nivolumab)

en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récidive, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$

Adopté par la CEESP le 19 mars 2024

Sommaire

1. Avis de la CEEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	9
3. Complément B. Tableaux de synthèse	12
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	12
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	24
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	26
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	33
4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience	36
4.1. Classification TNM	36
4.2. Choix structurants	37
4.2.1. Synthèse des choix structurants	37
4.2.2. Population d'analyse	37
4.2.3. Comparateurs modélisés	38
4.3. Modélisation	39
4.3.1. Analyse de la représentativité de la population simulée	39
4.3.2. Structure du modèle	40
4.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle	40
4.3.4. Intégration des données cliniques dans le modèle	40
4.3.5. Estimation des probabilités d'occurrence associées aux événements intercurrents	52
4.3.6. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation	54
4.4. Identification, mesure et valorisation des utilités	58
4.4.1. Sources de données	58
4.4.2. Intégration dans le modèle	59
4.4.3. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation de la qualité de vie	60
4.5. Identification, mesure et valorisation des coûts	61
4.5.1. Synthèse des coûts par cycle du modèle	61

4.5.2. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts	63
4.6. Validation du modèle	64
4.6.1. Validité interne	64
4.6.2. Validité externe	65
4.7. Analyse de l'incertitude	67
4.7.1. Analyses de sensibilité déterministes (ASD) et probabilistes (ASP)	67
4.8. Résultats de l'analyse de référence	72
4.8.1. Résultats désagrégés	72
4.8.2. Résultats de l'analyse coût-résultat	74
4.8.3. Exploration de l'incertitude	74
5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	84
5.1. Estimation des populations	84
5.1.1. Estimation de la population cible	84
5.1.2. Estimation de la population cible recevant une CT néoadjuvante	85
5.2. Situations de traitements à comparer	85
5.3. Le modèle de l'AIB	86
5.4. Les analyses de sensibilité	86
5.4.1. Analyses de sensibilité déterministes (ASD)	86
5.4.2. Analyses en scénario	91
5.5. Synthèse des choix méthodologiques proposés dans l'AIB	95
5.6. Présentation des résultats	96
5.6.1. Présentation des populations	96
5.6.2. Résultats de coûts détaillés	96
5.6.3. Impact budgétaire	99
5.7. Analyses de sensibilité	101
5.7.1. Analyse de sensibilité déterministe (ASD)	101
5.7.2. Analyses en scénario	102
Table des annexes	105
Table des illustrations et des tableaux	113
Références bibliographiques	120
Abréviations et acronymes	122

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 – mars 2024 – ISBN : 978-2-11-172645-1

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, soutient une demande d'inscription de OPDIVO (nivolumab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récidive, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 26/06/2023 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 4 680 patients par an.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur était de 1 240,59 € TTC par flacon de 12 ml (10,34 € TTC par mg) (J.O. n°0179 du 04/08/2022).

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) ;
- une dominance de l'association nivolumab à la chimiothérapie néoadjuvante par rapport à la chimiothérapie seule au prix de 1 240,59 € TTC retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de - [REDACTED] d'euros sur cinq ans au prix de 1 240,59 € TTC retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de OPDIVO (nivolumab) dans l'indication de la demande est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'€ sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

L'industriel revendique une incidence sur les conditions de prise en charge des malades mais pas sur l'organisation des soins et les modes de prise en charge des malades.

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

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant nivolumab dans le cancer bronchique non à petites cellules.

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

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

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'évaluer l'efficience de OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie néoadjuvante (CT) à base de sels de platine dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) résécable à haut risque de récidive dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ sans mutation connue de l'EGFR ou de translocation ALK connue, en considérant toutes les options thérapeutiques pertinentes.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de OPDIVO (nivolumab) + CT dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 3 réserves importantes et 4 réserves mineures. Les réserves importantes portent sur :

- la transposabilité non assurée de la population simulée à la population française susceptible d'être traitée en raison de la différence observée en matière de stade de la maladie ;
- l'estimation de certains paramètres du modèle (associés au temps jusqu'à la récidive (TJR) et la distribution des types de récidive) à partir d'une population en sous-groupe post-protocole générant une incertitude non explorée ;
- application de distributions des traitements systémiques ultérieurs post-récidive différentes selon le bras de traitement sans démonstration d'une différence statistique et avec un impact important sur le résultat.

Les réserves importantes et mineures sont détaillées dans le tableau 1 de synthèse des réserves et dans l'analyse critique de l'analyse de l'efficience.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué de 1 240,59 € TTC pour un flacon de 12 ml de nivolumab, à un horizon temporel de 20 ans et selon les choix et hypothèses méthodologiques retenus par l'industriel dans la modélisation, l'évaluation économique de nivolumab + CT versus CT seule aboutit à une dominance de la stratégie nivolumab + CT avec :

- un différentiel de coûts totaux actualisés résultant de -4 167 € par patient en faveur du bras traité par nivolumab + CT ;
- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 1,58 années de vie gagnées (AVG) et 1,37 années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALY) en faveur du bras traité par nivolumab + CT.

Les analyses de sensibilité déterministes ont permis d'explorer une partie de l'incertitude associée à la modélisation.

Toutes choses égales par ailleurs, les paramètres dont la variation a l'impact le plus important sur les résultats sont ceux en lien avec les traitements ultérieurs (variables « coûts des traitements ultérieurs en cas de récidive locorégionale – bras CT » et « part de patients recevant un traitement ultérieur systémique en cas de récidive locorégionale – bras CT »).

Bien que l'approche méthodologique retenue par l'industriel ne révèle pas de limite susceptible d'invalider l'analyse, le résultat présentant la stratégie nivolumab + CT comme dominante est à interpréter avec précaution en raison des incertitudes qui demeurent en lien avec :

- la transposabilité non assurée de la population simulée à la population française susceptible d'être traitée notamment au regard du stade plus avancé de la maladie chez les patients de la

- population française de l'étude KBP-ESCAP 2020 par rapport aux patients de l'essai clinique pivot CheckMate-816 ;
- l'estimation du temps jusqu'à la récidive et la distribution des types de récidive à partir d'une population en sous-groupe post-protocole (patients PD-L1 ≥ 1%) et, pour lesquels les résultats des analyses statistiques sont entachés d'un manque de puissance. A noter que ce choix a été retenu car seuls les patients PD-L1 ≥ 1% font partie de l'AMM obtenue et de l'indication reven-diquée au remboursement. A contrario, le choix a été fait d'utiliser les données poolées des deux bras de traitement issues de la population ITT pour les paramètres liés à la mortalité afin d'assurer un niveau de puissance statistique acceptable ;
 - l'application de distributions des traitements systémiques ultérieurs post-récidive différentes selon le bras de traitement sans démonstration d'une différence statistiquement significative. L'im-pact sur le résultat de ce choix est important, tel qu'observé dans l'analyse de sensibilité en scénario explorant l'impact d'une distribution des traitements systémiques ultérieurs post-réci-dive identique dans les deux bras de traitement sur les résultats indiquant une perte de la do-minance avec un RDCR de 1 542€/QALY.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'estimer les conséquences financières annuelles liées à l'introduction de OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à pe-tites cellules (CBNPC) résécable à haut risque de récidive dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil ≥1%.

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de OPDIVO est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves importantes, transposables à celles émises pour l'analyse de l'efficience, portant sur l'estimation de l'efficacité et les traitements post-récidive. Ces-dernières sont détaillées dans le tableau 2 de synthèse des réserves et dans l'analyse critique de l'impact budgé-taire.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué de 1 240,59 € TTC par flacon de 12 ml de nivolumab selon les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel pour la modélisation, l'impact budgétaire pour le traitement de [redacted] patients par nivolumab en association à une CT néoadjuvante montre une économie d'environ [redacted] euros sur 5 ans en faveur du bras avec nivolumab.

Cet impact budgétaire correspond à une dépense totale sur 5 ans de [redacted] euros dans le scenario sans nivolumab, versus [redacted] dans le scenario où nivolumab serait disponible, soit une baisse d'environ 1,3% des dépenses de l'Assurance Maladie dans cette indication.

L'introduction de nivolumab augmente les dépenses relatives aux coûts d'acquisition des traitements néoadjuvants à hauteur de [redacted] euros sur 5 ans.

Toutes choses égales par ailleurs, le paramètre qui a le plus d'impact sur l'impact budgétaire est la part de patients recevant une chirurgie dans le bras nivolumab + CT. Lorsque celle-ci varie de +/-20% l'im-pact budgétaire simulé varie entre une économie de [redacted] euros (-361%) et un surcoût de [redacted] euros (+361%).

Les sources d'incertitudes demeurant dans l'analyse d'efficience impactent également l'analyse d'im-pact budgétaire.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- au prix revendiqué de 1 240,59 € TTC par flacon de 12 ml et selon les choix méthodologiques retenus par l'industriel, la stratégie néoadjuvante composée de nivolumab + chimiothérapie est associée à un gain de 1,58 années de vie gagnées et 1,37 QALY par rapport à la stratégie néoadjuvante composée de la chimiothérapie seule ainsi qu'un différentiel de coûts totaux actualisés de -4 167 € par patient en faveur du bras traité par nivolumab + CT ;
- le coût d'acquisition des traitements néoadjuvants représente 23% du total des coûts actualisés du bras nivolumab + CT (à noter que la part des traitements ultérieurs représente 34% dans le bras nivolumab + CT et 58% dans le bras CT) ;
- la probabilité de 80% pour nivolumab d'être efficient est atteinte pour une disposition à payer d'environ 750 €/QALY ;
- l'impact budgétaire suggère une économie de [REDACTED] en faveur de nivolumab sur 5 ans, ce qui correspond à une baisse de 1,3% du budget de l'assurance maladie dans cette indication ;
- la dominance de la stratégie nivolumab + CT et les résultats de l'analyse de l'impact budgétaire sont toutefois empreints d'une forte incertitude, générée notamment par :
 - la population de l'analyse : la représentativité avec la population attendue en pratique courante n'est pas assurée et les paramètres liés à l'efficacité, hors ceux liés à la mortalité, sont estimés à partir d'une population en sous-groupe non prévue au protocole ;
 - l'absence de différence statistique accompagnant l'application de distributions des traitements systémiques ultérieurs post-récidive différentes selon le bras de traitement.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats des analyses ont besoin d'être corroborés par des données dans la population visée par l'AMM ainsi que par des données comparatives en vie réelle mesurant l'impact de l'ajout de nivolumab dans la stratégie néoadjuvante dans le parcours de soin des patients adultes atteints d'un CBNPC résécable à haut risque de récidive dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$, et plus particulièrement sur les traitements ultérieurs.

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'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Options comparées			

Libellé de la réserve	-	+	++
L'absence d'argumentation relative d'une part à la différence des parts de recours aux protocoles de chimiothérapies néoadjuvantes entre les deux bras de traitement dans l'essai CheckMate-816 et d'autre part aux différences des parts observées dans l'essai CheckMate-816 par rapport à la pratique courante française, amènent de l'incertitude non explorée par l'industriel. L'impact attendu sur les résultats est faible.	-		
Population simulée		+	
Modélisation			
L'absence de modélisation d'une transition entre l'état « récidive locorégionale » et l'état « récidive distante » d'une part ne permet pas de modéliser au plus près l'évolution de la pathologie et d'autre part peut conduire à une surestimation de l'utilité dans l'état de santé récidive locorégionale (LR).	-		
Méthodes d'estimation des probabilités de transition		+	
L'estimation de paramètres associés au TJR et l'estimation des distributions associées aux types de récidive à partir d'une population en sous-groupe non prévue au protocole est source d'incertitude liée à un manque de puissance des résultats des analyses statistiques. L'absence d'analyse de sensibilité en scénario en population ITT ne permet pas l'exploration de l'incertitude liée à ce choix et l'impact de celui-ci sur les résultats.			
Méthodes d'estimation des événements intercurrents			
La valorisation des coûts liés à l'inclusion des EI de grades 1 et 2 est empreint d'incertitude. Une analyse de sensibilité permettant l'exploration de l'incertitude liée à l'inclusion des EI de grades 1 et 2 n'a pas été présentée. L'impact attendu sur les résultats est faible.	-		
L'absence de différence statistique accompagnant l'application de distributions des traitements systémiques ultérieurs post-récidive différentes selon le bras de traitement est source d'incertitude affectant les résultats de la dominance de la stratégie nivolumab + CT.		+	
Mesure et valorisation des scores d'utilité			
Absence de discussion portant sur la plausibilité clinique concernant les covariables incluses dans le modèle ainsi que les scores d'utilité intégrés dans le modèle.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
L'absence de différence statistique accompagnant l'application de distributions des traitements systémiques ultérieurs post-récidive différentes selon le bras de traitement est source d'incertitude affectant les résultats avec un impact important.		+	
L'estimation de paramètres associés au TJR et l'estimation des distributions associées aux types de récidive à partir d'une population en sous-groupe non prévue au protocole est source d'incertitude liée à un manque de puissance des résultats des analyses statistiques. L'absence d'analyse de sensibilité en scénario en population ITT ne permet pas l'exploration de l'incertitude liée à ce choix et l'impact de celui-ci sur les résultats.		+	

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	<p>OPDIVO (nivolumab, 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion)</p> <p>La dose recommandée est de 360 mg de nivolumab administré en perfusion IV de 30 minutes toutes les 3 semaines.</p> <p>Le traitement est administré pendant une durée maximale de trois cycles de 3 semaines ou jusqu'à retrait de consentement du patient ou toxicité jugée inacceptable.</p>
Laboratoire	Bristol Myers Squibb.
Domaine thérapeutique	Oncologie.
Motif de l'examen	Extension.
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2.)
Indication de l'AMM	<p>AMM centralisée en date du 26/06/2023.</p> <p>« en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récidive, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil ≥ 1% sans mutation connue de l'EGFR ou de translocation ALK connue ».</p>
Indication demandée au remboursement	« Nivolumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récidive, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil ≥ 1% »
SMR revendiqué	Important.
ASMR revendiquée	Modérée (III).
Statut particulier	NA
Revendication d'incidence	Revendication d'une incidence sur les conditions de prise en charge des malades
Accès dérogatoire	NA
Prix publié au J.O.	Coût pour un flacon de 12 ml : 1 240,59 € TTC.
Dépense moyenne par patient	Environ 11 000 € TTC (3 administrations de nivolumab).
Prévisions par année sur 5 ans dans l'indication de la demande	<p>Chiffre d'affaires (HT) : [REDACTED] € en année 1, [REDACTED] € en année 2, [REDACTED] € en année 3.</p> <p>Population rejointe : [REDACTED] patients en année 1, [REDACTED] patients en année 2, [REDACTED] patients en année 3, [REDACTED] patients en année 4, [REDACTED] patients en année 5.</p>
Population cible revendiquée CA annuel dans l'indication CA annuel toutes indications confondues	<p>Population cible : Année 1 - 5 096 patients ; Année 2 - 5 169 patients ; Année 3 - 5 243 patients ; Année 4 - 5 318 patients ; Année 5 - 5 394 patients</p> <p>Chiffre d'affaires (HT) : environ [REDACTED] d'euros en 2^e année pleine de commercialisation</p> <p>CA toutes indications confondues : entre [REDACTED] d'euros HT en 2^e année pleine de commercialisation de l'indication évaluée</p>
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans	<p>Allemagne : non commercialisé</p> <p>Espagne : non commercialisé</p>

l'indication, telle que déclarée par l'industriel

Italie : non commercialisé

Royaume-Uni : non commercialisé

AAP : autorisation d'accès précoce ; 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	<p>Le principe actif de OPDIVO est le nivolumab.</p> <p>Nivolumab est un anticorps monoclonal d'immunoglobuline G4 entièrement humain qui se lie aux récepteurs PD-1 et bloque leur interaction avec PD-L1 et PD-L2, empêchant ainsi l'activation de la voie PD-1.</p> <p>La voie PD-1 est un inhibiteur immunitaire bien connu qui empêche la fonction du système immunitaire lorsqu'il est activé. Il existe deux ligands (PD-L1 et PD-L2) pour la voie PD-1. Les ligands PD-L1 et PD-L2 sont des protéines spécifiques exprimées à la surface des cellules immunitaires (ainsi que des cellules cancéreuses) et se lient aux récepteurs PD-1 sur les cellules T. Lorsque la liaison avec le récepteur PD-1 se produit, la voie PD-1 est activée et diminue la capacité des cellules T à tuer les cellules tumorales. Ainsi, l'activité des cellules T contre les cellules tumorales est augmentée grâce à nivolumab.</p>
Pathologie concernée	<p>Le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le troisième chez la femme. Le cancer du poumon est associé à un mauvais pronostic ayant conduit au décès de 33 117 patients en 2018. Le cancer bronchique est classé au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^e rang chez la femme. Il s'agit d'un cancer à prédominance masculine puisque 67% des nouveaux cas en 2018 étaient des hommes.</p> <p>Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente la forme histologique la plus fréquente des cancers pulmonaires (environ 85%). Il est diagnostiqué à un stade local ou localement avancé dans environ 40% des cas. Selon les données de la base américaine SEER (<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>) du <i>National Cancer Institute</i>, entre 2010 et 2018, la survie relative à 5 ans depuis le diagnostic était de 60% pour les stades localisés (stades I-II), de 30% pour les stades localement avancés (stade III), et de 5% pour les stades métastatiques du CBNPC (stade IV).</p> <p>Le CBNPC est donc une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme qui concerne un nombre important de patients en France. Le CBNPC présente un caractère invalidant et peut impacter durablement la qualité de vie des patients.(1)</p> <p>L'évaluation du CBNPC repose sur la classification clinique et pathologique <i>Tumor-Node-Metastasis</i> (TNM), rendant compte du stade d'un cancer selon la taille de la tumeur, de l'envahissement des ganglions lymphatiques et de la présence de métastases.</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>La stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints d'un CBNPC de stade IA à IIIA, résécable, a fait l'objet de plusieurs recommandations, en particulier par le référentiel en oncologie Auvergne-Rhône-Alpes (AuRA) dont la 19^e édition basée sur la 8^e classification TNM a été publiée en 2023.</p> <p>La prise en charge recommandée chez les patients opérables repose sur la chirurgie d'exérèse complète anatomique, comportant un curage ganglionnaire complet.</p> <p>Chez certains patients opérables avec une tumeur de stade IB-II, une chimiothérapie (CT) préopératoire ou néoadjuvante à base de sels de platine peut être proposée après avis en réunion de concertation pluridisciplinaire. Chez les patients avec une tumeur de stade IIIA, une CT néoadjuvante à base de sels de platine (2 à 4 cycles) peut également être proposée.</p> <p>Par ailleurs, les recommandations de l'<i>European Society for Medical Oncology</i> (ESMO), concordent avec les recommandations AuRA.(2-5).</p>

Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	L'objectif du traitement systémique néoadjuvant au stade opérable est de limiter l'évolution de la maladie le plus tôt possible, avant même la chirurgie, de réduire la taille de la tumeur avant l'opération ce qui facilite le geste opératoire et d'améliorer le taux de réponse histologique, afin de maximiser les chances de guérison en évitant la récidive ou l'apparition de métastases.
---	---

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CA20977T	Etude de phase III, multicentrique randomisée, en ouvert évaluant l'association nivolumab+chimiothérapie et nivolumab en monothérapie par rapport à la chimiothérapie dans le traitement péri-adjuvant du CBNPC résécable.	Décembre 2023*
ANVIL	Etude de phase III, multicentrique randomisée, en ouvert évaluant l'association nivolumab+chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie dans le traitement adjuvant du CBNPC résécable.	Décembre 2025*
CA20973L	Etude de phase III, multicentrique randomisée, en ouvert évaluant nivolumab + chimio-radiothérapie suivi de nivolumab + ipilimumab ou nivolumab en monothérapie à la chimio-radiothérapie suivi de durvalumab dans le traitement du CBNPC de stade III non résécable.	Juillet 2025*

*date prévue pour laquelle le dernier patient devrait être examiné pour collecter les données du critère de jugement principal (source : clinical trial.gov)

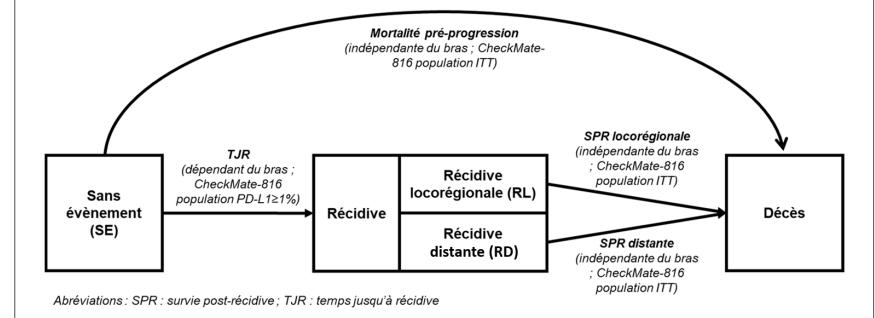
3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Analysier l'efficience de nivolumab en association à une chimiothérapie (CT) néoadjuvante à base de sels de platine dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) résécable à haut risque de récidive dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ sans mutation connue de l'EGFR ou de translocation ALK connue, en considérant toutes les options thérapeutiques pertinentes.	L'objectif de l'évaluation économique est cohérent par rapport à l'indication de l'AMM et la demande de remboursement.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : Analyse coût-utilité (ACU) accompagnée par une analyse coût-efficacité (ACE)	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Perspective : système de santé	La perspective adoptée est acceptable.	Aucune
Horizon temporel : 20 ans L'argumentaire du choix de l'horizon temporel repose sur : <ul style="list-style-type: none">- les données épidémiologiques disponibles ;- l'espérance de vie de la population générale à 64 ans de 20 ans en moyenne chez les hommes et de 24 ans chez les femmes ;- la durée de suivi maximal disponible dans l'étude CheckMate-816. Analyses de sensibilité : HT à 10 ans ($\Delta QALY -45,31\%$ et $\Delta coûts -5,17\%$), à 15 ans ($\Delta QALY -18,65\%$ et $\Delta coûts +1,23\%$), à 25 ans ($\Delta QALY +11,32\%$ et $\Delta coûts -3,18\%$) et 30 ans ($\Delta QALY +16,60\%$ et $\Delta coûts -5,68\%$)	Le choix de l'horizon temporel à 20 ans est acceptable compte tenu l'histoire naturelle de la maladie et des données disponibles issues de l'essai clinique CheckMate-816 avec un suivi médian de 3,2 ans. Les analyses de sensibilité explorant l'impact d'un horizon temporel à 10 ans et 15 ans présentent un intérêt particulier pour des pathologies telles que le CBNPC où les patients peuvent présenter des polyopathologies et des facteurs de risques. Ces analyses de sensibilité montrent un impact important sur les résultats en QALY mais la dominance est maintenue.	Aucune
Actualisation : 2,5% Analyses de sensibilité : 0% ($\Delta QALY +0,60\%$ et $\Delta coûts +11,44\%$), 4% ($\Delta QALY -12,27\%$ et $\Delta coûts -6,22\%$)	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Population d'analyse : patients adultes atteints d'un CBNPC résécable à haut risque de récidive, soit de stade II-IIIA, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ sans mutation connue de l'EGFR ou de translocation ALK connue.</p> <p>Sous-population d'analyse : aucune</p>	<p>La population d'analyse correspond à la population revendiquée au remboursement et est cohérente avec l'objectif. Ce choix est acceptable.</p>	Aucune
<p>Options comparées</p> <p>L'identification des interventions comparées repose sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les recommandations de bonnes pratiques de prise en charge française et européenne (ESMO [2014 et 2015], AuRA [2023] (6–8)) ; - la pratique réelle dans la population de l'indication en France (cf. Tableau 7) (9) ; - la disponibilité des données cliniques dans la population de l'indication et les recommandations formulées par la HAS (10–12). <p>Intervention évaluée : nivolumab en association avec une chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine.</p> <p>Comparateurs retenus : chimiothérapie néoadjuvante (CT) à base de sels de platine issue de l'essai CheckMate-816 : carboplatine, cisplatine, paclitaxel, gemcitabine, pemetrexed, docétaxel, vinorelbine.</p> <p>Comparateur exclu : atézolizumab – qui possède une AMM dans le traitement post-adjuvant du CBNPC de stade IB-IIA complètement réséqué après traitement par CT adjuvante à base de sel de platine – a été exclu en raison de l'avis défavorable au remboursement dans cette indication.</p>	<p>Le comparateur est un choix cohérent avec les recommandations et la prise en charge actuelle en France.</p> <p>La comparaison de l'exposition aux protocoles de CT néoadjuvante dans le bras comparateur de l'essai CheckMate-816 aux protocoles de CT néoadjuvante de l'étude en vie réelle de Bailey <i>et al.</i> (2023) confirme la transposabilité des classes thérapeutiques modélisées à celles utilisées en pratique courante française : les sels de platine représentent 100% des traitements néoadjuvants dans le bras comparateur de l'essai CheckMate-816, contre 97% en pratique courante.</p> <p>Toutefois, le protocole pemetrexed/platine semble être surreprésenté dans l'essai clinique (47% dans le bras nivolumab + CT et 36% dans le bras CT) par rapport à la pratique courante française (16%). Or pemetrexed est inscrit sur liste en sus et représente la seule molécule pour laquelle un coût d'acquisition est considéré. Ceci pourrait avoir pour conséquence une surestimation des coûts associés à la CT dans les deux bras comparés par rapport à ce qui est attendu en pratique courante française. L'incertitude liée à ce choix n'est pas explorée mais l'impact sur les résultats est attendu faible au vu du coût du pemetrexed (292 €) et ce choix n'est, par ailleurs, pas en faveur du bras avec nivolumab.</p> <p>Par ailleurs, d'autres différences portant sur l'utilisation des protocoles à base de sels de platine sont observées entre l'essai CheckMate-816 et l'étude de Bailey <i>et al.</i> (2023). L'industriel n'a pas discuté de l'équivalence d'efficacité entre ces protocoles. Ce point aurait dû être d'autant plus développé que la répartition des CT néoadjuvantes n'est pas la même entre les deux bras. Une incertitude demeure quant à :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la transposabilité de la répartition de ces protocoles à la pratique courante française ; - l'impact du choix de la CT néoadjuvante sur l'efficacité et le profil de tolérance. 	Mineure
<p>Modélisation</p>		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Population simulée : population de l'essai de phase III randomisé CheckMate-816, évaluant l'efficacité et la tolérance de nivolumab en association à une CT à base de sel de platine versus CT seule, restreinte aux patients exprimant PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ ($n=178$). En population ITT, cet essai a inclus 358 patients (ratio 1 :1).</p> <p><i>Analyse de la représentativité</i> : la transposabilité de la population simulée à la population française est discutée au regard de la population française de l'étude KBP-ESCAP 2020 (12).</p> <p>Les caractéristiques détaillées de ces populations sont présentées dans le complément C (Tableau 8).</p>	<p>La population de l'indication évaluée correspond aux patients de stade IIA à IIIB de la 8^e classification TNM, cf. Figure 2 (ou IIA à IIIA de la 7^e classification TNM, cf. Figure 1). Toutefois, l'essai clinique CheckMate-816 inclus 9 patients (5% de la population PDL $\geq 1\%$) de stade IB qui ont un meilleur pronostic que la population de l'indication précédemment mentionnée. L'industriel a conduit une analyse de sensibilité considérant l'exclusion des patients avec un score autre que le stade IIA-IIIA de la 7^e classification TNM ; celle-ci montre une diminution des gains en utilité ($\Delta QALY -7,69\%$) et une diminution des économies ($\Delta coûts -5,68\%$), la dominance est cependant maintenue.</p> <p>Une proportion plus importante de patients français de l'étude KBP-ESCAP sont à un stade localement avancé (86% de patients sont aux stades IIIA et IIIB) par rapport à l'essai CheckMate-816 (64% des populations ITT et PDL $\geq 1\%$ sont au stade IIIA). Cette différence, reconnue par l'industriel, pourrait se traduire par une survie moindre chez les patients français en vie réelle.</p> <p>D'autres différences mineures sont observées entre les patients de l'essai Check-Mate-816 et les patients français de l'étude KBP-ESCAP 2020 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3% de patients avec un ECOG>1 chez les patients français de l'étude KBP-ESCAP contre 0% dans la population de l'essai clinique CheckMate-816, cet indice reste, toutefois, imputable aux critères de sélection de l'essai clinique ; - 51% de formes épidermoïdes dans la population ITT de l'essai clinique Check-Mate-816 contre 44% dans la population française de l'étude KBP-ESCAP. <p>Toutefois, ces deux différences sont discutées par l'industriel et l'impact sur le résultat attendu reste faible.</p> <p>Il est à noter que le poids des patients n'est pas rapporté dans l'étude KBP-ESCAP et qu'aucune analyse de transposabilité n'a donc pu être conduite sur ce paramètre. Cependant, la dose de nivolumab est fixe et indépendante du poids du patient. Ainsi, le poids n'affecte pas le coût de la thérapie évaluée mais uniquement celui de pembrolizumab qui impacte de manière identique les deux bras de traitement.</p>	Importante
<p>Modèle : Semi-Markov à 4 états non-homogène par rapport au temps</p> <p>Etats du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sans évènement (SE) - Récidive distinguant : <ul style="list-style-type: none"> • Récidive locorégionale (RL) 	<p>Le choix d'un modèle semi-markovien est justifié au regard des caractéristiques de la pathologie et des données cliniques disponibles (médianes de survie globale non atteintes dans l'essai CheckMate-816).</p> <p>Toutefois, l'absence de transition possible de l'état récidive locorégionale vers récidive distante interroge. L'argumentation exposée par l'industriel et présentée ci-</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> • Récidive distante (RD) – Décès  <p>Le choix de cette structure est argumenté par l'industriel par sa capacité à refléter l'histoire naturelle de la maladie, notamment à travers des transitions dépendantes du temps entre chaque état de santé, et par le manque de maturité des données de survie globale ne permettant pas d'envisager un modèle de survie partitionné.</p> <p>L'absence de transition de l'état RL à l'état RD, l'industriel argumente que cette transition est implicitement prise en compte via :</p> <ul style="list-style-type: none"> – le recours à la survie post première récidive locorégionale observée dans l'essai CheckMate-816 comptabilisant les décès qui peuvent survenir suite à une récidive distante ; – la prise en compte de traitements systémiques indiqués pour la prise en charge de patients au stade métastatique. 	<p>contre selon laquelle cette transition est implicitement prise en compte pour la mortalité et les coûts est insuffisante. En effet, l'industriel ne discute pas de l'impact de ce choix sur l'estimation des scores d'utilités qui sont dépendants des états de santé. Bien que la distribution des types de première récidive (locorégionale ou distante) soit identique dans les deux bras de traitement, davantage de patients du bras comparateur « CT » transiteront vers les états de récidive puisque le temps jusqu'à récidive (TJR) diffère selon le bras de traitement (cf. section « Méthodes d'estimation des probabilités de transition »). Ainsi, il pourrait être attendu que l'absence de transition de l'état « RL » à l'état « RD » induise une surestimation de l'utilité dans le bras comparateur « CT » et qui ne serait pas en faveur du bras nivolumab. Néanmoins, l'absence d'exploration de l'incertitude liée à ce choix ne permet pas de mesurer l'impact de celui-ci sur les résultats.</p> <p>Le choix d'un modèle de type semi-markovien permet le recours à des données externes afin de retranscrire aux mieux l'histoire naturelle de la maladie. Dans le cas de cette analyse, même si le recours à des données externes n'a pas été retenu en raison de l'incertitude que cela engendrerait, une discussion plus détaillée portant sur les données externes disponibles pouvant être mobilisées afin de modéliser une transition entre les état « RL » et « RD » était attendue.</p>	Mineure
<p>Événements intercurrents</p> <p>Événements indésirables (EI) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – EI de grade 1 à 4, toutes causes confondues, de chaque bras observé dans l'essai clinique CheckMate-816 (population ITT). <p>L'ensemble des EI pris en compte sont présentés dans la partie complément C.</p> <p>Arrêts de traitement</p>	<p>La définition et la présentation des événements intercurrents sont acceptables (cf. Méthodes d'estimation des événements intercurrents).</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Arrêts de traitement néoadjuvant observés dans l'essai CheckMate-816 (cf. Tableau 26).</p> <p>Traitements post-progression</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitements ultérieurs adjutants ou d'entretien : traitements observés dans l'essai CheckMate-816 par bras de traitement (population ITT). - Traitements ultérieurs post-récidive : stratégies thérapeutiques observées dans l'essai CheckMate-816 (population ITT) et traitements systémiques différents par bras de traitement. 		
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p>Durée de simulation : 20 ans</p> <p>Cycles : 21 jours (3 semaines)</p> <p>Hypothèses d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'effet traitement de nivolumab est capté uniquement via la modélisation du TJR, reposant sur une approche « jointly fitted » ; - le bras de traitement n'impacte pas le risque de mortalité pré-progression ; - la distribution du type de récidive (locorégionale ou distante) et la survie post-récidive sont appliquées indépendamment du bras de traitement. <p><i>Analyses de sensibilité : distribution du type de récidive par bras de traitement (ΔQALY +5,91% et Δcoûts -3,67%), distribution du type de récidive locorégionale ou distante dans les deux bras avec un ratio de 80/20 (ΔQALY -4,24% et Δcoûts +5,53%), un ratio de 40/60 (ΔQALY +4,69% et Δcoûts -8,47%), diminution linéaire de l'effet traitement de nivolumab dès 45 mois (ΔQALY -5,31% et Δcoûts -14,44%), diminution linéaire de l'effet traitement de nivolumab dès 54 mois (ΔQALY -4,41% et Δcoûts -13,08%), diminution immédiate de l'effet traitement de nivolumab dès 45 mois (ΔQALY -25,07% et Δcoûts -43,05%)</i></p>	<p>La durée de simulation de 20 ans est acceptable [cf. analyse critique de l'horizon temporel].</p> <p>Le choix d'une durée de cycle de 21 jours est cohérent avec le rythme d'administration de nivolumab et les protocoles de chimiothérapies.</p> <p>La modélisation d'une diminution progressive de l'effet traitement dans le temps repose sur une approche de type « jointly-fitted » dans l'extrapolation du TJR qui paraît cohérente avec les données de l'essai Check-Mate-816. Toutefois, une documentation plus détaillée aurait pu être présentée concernant cette approche.</p> <p>Le choix de considérer le modèle de distribution des types de récidive (locorégionale ou distante) identique dans les deux bras est acceptable au regard des données de l'essai CheckMate-816 ne montrant pas de différence statistiquement significative.</p>	Aucune
<p>Méthodes d'estimation des probabilités de transition</p> <p>Sources de données</p> <p>Essai clinique CheckMate-816, étude de phase III de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert et en groupe parallèle comparant l'efficacité et la tolérance de nivolumab en association avec la CT à base de sels de platine par rapport à la CT seule dans le traitement néoadjuvant du CBNPC résécable de</p>	<p>Source des données</p> <p>Le choix de mobiliser des données en population restreinte ($PD-L1 \geq 1\%$) pour l'estimation des paramètres du TJR et l'estimation de la distribution des types de récidives à partir des résultats dérivés de la SSE permet d'être cohérent avec la population correspondant à la demande de remboursement et de l'AMM. Néanmoins, les analyses en sous-groupe n'étaient pas prévues au protocole et, même si une différence statistiquement significative est montrée, la puissance de ce test statistique reste</p>	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																		
<p>stades IB, II ou IIIA selon la 7^e classification TNM, sans mutation connue de l'EGFR ou de translocation ALK connue.</p> <p>Méthode d'estimation de l'efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels : inspection visuelle des courbes de log-risques cumulés et des résultats du test de Schönefeld. - Estimation du paramètre de TJR et de la distribution des types de récidives à partir des résultats dérivés de la SSE de l'essai CheckMate-816 en population PD-L1 ≥ 1%. Le TJR est ajusté par des modèles de survie paramétriques standards permettant leur extrapolation au-delà du suivi de l'essai. - Estimation des paramètres de la mortalité pré-progression, la survie post-récidive locorégionale et la survie post-récidive distante des patients à partir des résultats de l'étude CheckMate-816 en population ITT par l'extrapolation des résultats poolés des deux bras de traitement ajustées par des modèles de survie paramétriques standards permettant leur extrapolation au-delà du suivi de l'essai. - La mortalité pré-progression et post-progression ont été ajustées par la mortalité de la population générale en France en termes de sex-ratio et d'âge. <p>Extrapolation des probabilités de transition utilisée en analyse de référence</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Transition</th><th>Source</th><th>Extrapolation des probabilités de transition</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TJR</td><td>Essai CheckMate-816 : Population PD-L1 ≥ 1%</td><td>Loi log-normale pour chaque bras de traitement Données poolées des deux bras de l'essai</td></tr> <tr> <td>Distribution des récidives</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Mortalité pré-progression</td><td>Essai CheckMate-816 :</td><td>Loi Gamma-généralisée</td></tr> <tr> <td>Survie post-RL</td><td>Population ITT, données poolées des deux bras</td><td>Loi log-normale</td></tr> <tr> <td>Survie post-RD</td><td></td><td>Loi log-normale</td></tr> </tbody> </table>	Transition	Source	Extrapolation des probabilités de transition	TJR	Essai CheckMate-816 : Population PD-L1 ≥ 1%	Loi log-normale pour chaque bras de traitement Données poolées des deux bras de l'essai	Distribution des récidives			Mortalité pré-progression	Essai CheckMate-816 :	Loi Gamma-généralisée	Survie post-RL	Population ITT, données poolées des deux bras	Loi log-normale	Survie post-RD		Loi log-normale	<p>discutable. Une analyse de sensibilité en scénario aurait dû être menée en population ITT. Cet exercice était d'autant plus nécessaire au regard de la lecture des courbes de Kaplan Meier du TJR qui mettent en évidence un TJR à 30 mois plus élevé dans la population PD-L1 ≥ 1% (75%) que dans la population ITT (63%).</p> <p>Concernant l'estimation des paramètres de mortalité, le choix d'utiliser la population en ITT semble acceptable compte-tenu du fait que ces paramètres soient indépendants des bras de traitement. Ce choix permet d'avoir des estimations qui se fondent sur des données plus robustes. De plus, les analyses en scénario permettant d'explorer l'incertitude liée à ce choix ont été conduites et montrent, lorsque tous les paramètres sont estimés à partir de la population PD-L1 ≥ 1%, une augmentation du différentiel de QALY de +5,35% et une augmentation du différentiel de coûts de +5,96% entre les deux bras (la dominance est maintenue).</p> <p>Choix des lois pour l'extrapolation des paramètres (survie et récidive)</p> <p>La loi log-normale retenue pour l'extrapolation du TJR pour chacun des bras de traitement correspondent au 2^e choix de la sélection des lois statistiques fondée sur les critères d'ajustement (AIC/BIC). La loi Gompertz présente les meilleurs critères d'ajustements pour l'estimation du TJR dans les deux bras. Le choix de retenir la loi log-normale a été discuté par l'industriel à travers une comparaison des estimations issues de deux méta-analyses. Le choix retenu est visuellement justifiable : la loi Gompertz est la plus proche des données de l'essai Check-Mate-816 mais présente une surestimation dans le bras nivolumab à environ 42 mois.</p> <p>La loi log-normale a été préférée en raison de sa plausibilité clinique et l'aspect conservateur par rapport à la loi Gompertz. Une analyse de sensibilité utilisant la loi Gompertz montre que la dominance est conservée. Le choix de la loi pour l'extrapolation du TJR est acceptable.</p> <p>La sélection de la loi gamma-généralisée pour l'extrapolation de la mortalité pré-progression et de loi log-normale pour l'extrapolation de la survie post-récidive locorégionale ainsi que la survie post-récidive distante sont acceptables présentent le meilleur score d'ajustement AIC et l'analyse visuelle confirme cette tendance.</p>	
Transition	Source	Extrapolation des probabilités de transition																		
TJR	Essai CheckMate-816 : Population PD-L1 ≥ 1%	Loi log-normale pour chaque bras de traitement Données poolées des deux bras de l'essai																		
Distribution des récidives																				
Mortalité pré-progression	Essai CheckMate-816 :	Loi Gamma-généralisée																		
Survie post-RL	Population ITT, données poolées des deux bras	Loi log-normale																		
Survie post-RD		Loi log-normale																		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><i>Analyses de sensibilité : tous les paramètres sont estimés à partir de la population PD-L1 ≥1 % de l'essai CheckMate-816 ($\Delta QALY +5,35\%$ et $\Delta coûts +5,96\%$), Mortalité pré-progression estimée à partir de la population PD-L1 ≥1 % de l'essai CheckMate-816 ($\Delta QALY +5,94\%$ et $\Delta coûts +6,36\%$), Survie post-récidive locorégionale estimée à partir de la population PD-L1 ≥1 % de l'essai CheckMate-816 ($\Delta QALY -0,96\%$ et $\Delta coûts -0,32\%$), Survie post-récidive distante estimée à partir de la population PD-L1 ≥1 % de l'essai CheckMate-816 ($\Delta QALY +0,38\%$ et $\Delta coûts -0,07\%$), extrapolation du TJR – loi Gompertz ($\Delta QALY +7,21\%$ et $\Delta coûts -43,00\%$), extrapolation de la mortalité pré-progression – loi log-normale ($\Delta QALY -5,40\%$ et $\Delta coûts -1,39\%$), extrapolation de la survie post-récidive LR – loi log-logistique ($\Delta QALY +1,42\%$ et $\Delta coûts -0,08\%$), extrapolation de la survie post-récidive distante – loi log-logistique ($\Delta QALY -0,07\%$ et $\Delta coûts -0,03\%$).</i></p>		
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <p>Evènements indésirables (EI)</p> <p>Sélection des EI ayant une fréquence $\geq 5\%$ de grade 1 à 4 dans l'un des deux bras de traitement de l'essai clinique CheckMate-816 toutes causes confondues.</p> <p>Fréquences des EI appliquées issues de l'essai clinique.</p> <p>Intégration en une seule fois au 1^{er} cycle, avec un impact sur les coûts et les utilités pour les EI de grades 3 et 4 et sur les coûts uniquement pour les EI de grade 1-2.</p> <p>Durée de traitement :</p> <p>Durées fixes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> – bras nivolumab + CT : RCP recommande 3 cycles de 3 semaines ; – bras CT : recommandations AuRA indiquent 4 cycles de 3 semaines. <p>La part des patients ayant arrêté leur traitement néoadjuvant au 2^e et au 3^e cycle de traitement a été prise en compte pour chaque bras de traitement en se fondant sur les résultats de l'essai CheckMate-816.</p> <p>Traitements ultérieurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> – chirurgie initiale : 83,2% des patients traités par nivolumab + CT reçoivent la chirurgie initiale contre 75,4% des patients traités par CT seule ; 	<p>Evènements indésirables :</p> <p>Le choix de sélectionner les EI toutes causes confondues en analyse principale aurait dû être discuté par l'industriel.</p> <p>L'inclusion des EI de grades 1 et 2 est un choix qui paraît en faveur du bras incluant nivolumab. Une analyse de sensibilité en scénario excluant les EI de grades 1-2 aurait dû être menée. En l'état, l'impact associé à ces derniers est inconnu mais il est attendu plus faible que celui de l'analyse de sensibilité en scénario excluant les coûts associés aux EI de grades 1 à 4 entraînant une diminution de la différence des coûts des deux stratégies de 35,81%.</p> <p>Durée de traitement :</p> <p>La durée de traitement modélisée est conforme au RCP de nivolumab dans l'indication et aux recommandations. Les coûts modélisés sont issus de l'essai CheckMate-816, ce qui permet de refléter la pratique clinique. Des analyses de sensibilité permettant d'explorer l'incertitude liée à ce choix ont été menés. La méthode est dans l'ensemble acceptable.</p> <p>Traitements ultérieurs :</p> <p>Concernant l'application de distributions des traitements systémiques ultérieurs post-récidive différentes selon le bras de traitement, l'argumentation de l'industriel exposée ci-contre est cliniquement plausible. Toutefois, les analyses de l'industriel ne</p>	<p>Mineure</p> <p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> – traitements adjutants (après résection tumorale ou d'entretien pour les patients non opérés) issus de l'essai clinique CheckMate-816 et différents selon le bras de traitement : <ul style="list-style-type: none"> • traitements systémiques : cisplatine + pemetrexed, cisplatine + vinorelbine, carboplatine + paclitaxel (11,4% dans le bras nivolumab + CT néoadjuvante et 29,2% dans le bras CT néoadjuvant) ; • radiothérapie (5,7% dans le bras nivolumab + CT néoadjuvante et 14,6% dans le bras CT néoadjuvant). – traitements post-récidive : <ul style="list-style-type: none"> • impact sur les coûts modélisé à chaque cycle suivant la récidive. • les taux de recours aux différentes stratégies thérapeutiques ultérieures post-récidive modélisés sont identiques entre les deux bras de traitement (cf. Tableau 23) ; • les distributions des traitements systémiques ultérieurs post-récidive modélisées sont différentes selon le bras de traitement avec un moindre recours à l'immunothérapie (cf. Tableau 24) dans le bras nivolumab + CT. L'industriel argumente ce choix par « <i>le mécanisme d'action de l'immunothérapie qui suggère qu'un premier échec peut potentiellement indiquer une résistance à l'immunothérapie. Au contraire, l'utilisation de l'immunothérapie après la chimiothérapie est largement recommandée et appliquée en pratique courante (à l'exception de certains types de cancer avec mutation)</i> ». <p><i>Analyses de sensibilité : prise en compte des EI liés aux traitements ($\Delta QALY 0\%$ et Δcoûts $+9,53\%$), non prise en compte des EI de grade 3-4 dans les deux bras ($\Delta QALY -0,11\%$ et Δcoûts $-35,81\%$), non prise en compte des coûts des EI dans les deux bras ($\Delta QALY 0\%$ et Δcoûts $-35,81\%$), distribution des traitements ultérieurs identiques entre les deux bras de traitement ($\Delta QALY 0\%$ et Δcoûts $-150,80\%$, RDCR $1\,542\text{ €}/QALY$), Restriction totale au recours à l'immunothérapie en traitement ultérieur post-récidive pour les patients sous nivolumab jusqu'à la fin de la simulation ($\Delta QALY 0\%$ et Δcoûts $+74,21\%$), Moyennes de SSP des essais cliniques pivots pour renseigner la durée de traitement ultérieur post-récidive de type immunothérapie ($\Delta QALY 0\%$ et Δcoûts $+36,34\%$)</i></p>	<p>démontrent pas de différence statistiquement significative dans l'essai clinique CheckMate-816.</p> <p>L'analyse de sensibilité en scénario explorant l'impact d'une distribution des traitements systémiques ultérieurs post-récidive identique dans les deux bras de traitement sur les résultats indique une perte de la dominance avec un RDCR de $1\,542\text{ €}/QALY$.</p>	

Validation

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Vérification technique du modèle : la structure du modèle a été validé par un analyste indépendant ainsi que les valeurs d'entrée rapportées dans le rapport technique par rapport aux valeurs du modèle.</p> <p>Validation interne : exercice de validation en comparant les données cliniques simulées et celles de l'essai clinique CheckMate-816 en population PD-L1 $\geq 1\%$ pour la TJR et en population ITT pour la mortalité pré-progression et les survies post-récidives.</p> <p>Validation externe</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exercice de validation en comparant le TJR du bras CT néoadjuvante modélisé avec la survie sans événement (SSE) de l'étude BRONTES (2023) (13). - Exercice de validation en comparant la survie globale (SG) du bras CT néoadjuvante modélisé avec la SG de l'étude KBP-ESCAP 2020 (12) et celle de l'étude BRONTES. <p>Validation croisée : aucun résultat de modélisation a été identifié permettant cet exercice.</p>	<p>Validation interne</p> <p>Les taux de TJR, de la mortalité pré-progression et des survies post-récidive distantes et locales modélisés sont similaires à ceux observés dans l'essai CheckMate-816. Les taux de survie globale modélisées montrent, à 36 mois, une sous-estimation (-6%) pour le bras avec le nivolumab et une surestimation pour le bras CT néoadjuvante (+5) restant toutefois acceptables.</p> <p>Validation externe</p> <p>La reconstitution d'une SSE modélisée permet la comparaison avec des données externes de la TJR. La modélisation de cette SSE montre une surestimation sur l'ensemble des points de comparaison par rapport à la SSE extraite de l'étude BRONTES (2020) (maximum 6% à 2 ans) ce qui peut également sous-tendre une surestimation du TJR modélisé. Cette surestimation est néanmoins limitée et reste acceptable.</p> <p>Les taux de SG modélisée sont surestimés par rapport aux SG observés dans l'étude KBP-ESCAP et l'étude BRONTES restant toutefois acceptables (maximum 8% à 1 an).</p>	Aucune
Estimation de l'utilité		
<p>Sources de données : données de qualité de vie collectées dans l'essai CheckMate-816 par le questionnaire EQ-5D-3L à l'inclusion, puis le premier jour de chaque cycle de traitement néoadjuvant durant les trois premières semaines, 30 et 100 jours après la dernière dose de traitement. Le questionnaire a ensuite été administré durant la période où les patients pouvaient recevoir un traitement adjuvant (3 mois après la 2^e visite post-traitement néoadjuvant ou l'intervention chirurgicale) toutes les 3 semaines durant 4 cycles maximum</p> <p>Méthode d'estimation :</p> <p>Modèle mixte à mesures répétées pour estimer les scores d'utilité pour chaque état de santé dont les covariables incluses sont : les états de santé (SE, SL, RD) et fonction du bras de traitement, état de santé (avec ou sans progression) en tenant compte de la nature de la récidive (locorégional ou distante).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas d'imputation des données manquantes - Application de la matrice de pondération française du questionnaire EQ-5D-3L (Chevalier <i>et al.</i> (2013)) (14)). - Application de scores de désutilité : 	<p>Les sources de données sur les utilités et leur valorisation sont décrites. Le choix de recueillir la qualité de vie par le questionnaire EQ-5D-3L au lieu de l'EQ-5D-5L est justifié par la date d'initiation de l'essai CheckMate-816 (2016), il était alors recommandé d'utiliser un questionnaire EQ-5D sans préciser le niveau.</p> <p>Concernant la méthode d'estimation des scores d'utilité, suite à l'échange technique, l'industriel a fourni des justifications statistiques quant à la prise en compte des covariables. Néanmoins, une discussion sur la plausibilité clinique pour inclure les covariables dans le modèle mixte à mesures répétées ainsi que sur les scores d'utilité intégrés dans le modèle était attendu.</p>	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve								
<ul style="list-style-type: none"> les EI : décrément unique appliqué au premier cycle pour chaque bras de traitement (-0.00555 pour le bras nivolumab et -0.00709 pour le bras CT néoadjuvante seule) ; l'âge : décrément lié à l'âge selon la publication de Szende <i>et al.</i> (2014) (15). <p>Scores d'utilité introduits dans le modèle : application des scores d'utilité par état de santé, indépendamment du traitement néoadjuvant reçu.</p> <p>Scores d'utilité introduits dans le modèle</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Etat de santé</th><th>Utilité</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Etat « SE »</td><td>0,878 (0,862 – 0,894)*</td></tr> <tr> <td>Etat « RL »</td><td>0,809 (0,783 – 0,836)*</td></tr> <tr> <td>Etat « RD »</td><td>0,695 (0,661 – 0,729)*</td></tr> </tbody> </table> <p>*IC 95%</p> <p><i>Analyses de sensibilité : non prise en compte des désutilités des EI de grade 3-4 dans les deux bras (ΔQALY -0,11% et Δcoûts 0%), seulement dans le bras nivolumab (ΔQALY -0,52% et Δcoûts 0%), prise en compte des scores d'utilité par bras de traitement (ΔQALY +4,63% et Δcoûts 0%), prise en compte des données manquantes d'ED-EQ-3L (ΔQALY -0,26% et Δcoûts 0%), inclusion de l'ensemble des covariables d'intérêt dans le MMRM (ΔQALY +0,59% et Δcoûts 0%), bornes basses (ΔQALY -1,29% et Δcoûts 0%) et hautes du MMRM (ΔQALY +1,26% et Δcoûts 0%) pour l'estimation des utilités par états de santé.</i></p>	Etat de santé	Utilité	Etat « SE »	0,878 (0,862 – 0,894)*	Etat « RL »	0,809 (0,783 – 0,836)*	Etat « RD »	0,695 (0,661 – 0,729)*		
Etat de santé	Utilité									
Etat « SE »	0,878 (0,862 – 0,894)*									
Etat « RL »	0,809 (0,783 – 0,836)*									
Etat « RD »	0,695 (0,661 – 0,729)*									
<p>Estimation des coûts</p> <p>Actualisation des coûts en Euros₂₀₂₃ selon l'indice des prix à la consommation de l'INSEE (16).</p> <p><i>Coûts d'acquisition</i> : administration 1x durant les 3 premiers cycles pour les traitements des deux bras et répartition des CT néoadjuvantes issue de l'essai CheckMate-816, valorisation par le prix revendiqué par l'industriel pour nivolumab et liste en sus pour pemtrexed, les autres CT néoadjuvantes sont intra-GHS (17,18).</p> <p><i>Coûts d'administration</i> : liés à la séance à l'hôpital, identifiés et mesurés par l'essai CheckMate-816 et valorisés par l'ATIH.</p>	<p>La valorisation des coûts des EI de grade 1 et 2 par l'étude Mickisch <i>et al.</i> (2010) peut engendrer de l'incertitude de par sa date de parution et par l'indication qui n'est pas identique. Une analyse de sensibilité explorant l'impact d'une absence de prise en compte des EI de grade 1 et 2 sur les résultats aurait pu être menée (cf. Méthodes d'estimation des événements intercurrents).</p> <p>La méthode d'estimation des coûts est toutefois acceptable.</p>	Aucune								

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><i>Coûts de la chirurgie initiale</i> : identifiés et mesurés par l'essai CheckMate-816 et valorisés par Etude BRONTES (13).</p> <p><i>Coûts de traitement ultérieurs adjuvant ou d'entretien</i> : identifiés et mesurés par l'essai CheckMate-816 et les recommandations AuRA (8) et valorisés par l'ATIH et l'ENCC.</p> <p><i>Coûts de suivi dépendant de l'état du patient</i> : identifiés et mesurés par les recommandations de prise en charge, les guides ALD et HAS et valorisés par Ameli pour les consultations, par CCAM pour les actes d'imagerie et NABM pour les examens biologiques (19–22).</p> <p><i>Coûts des traitements ultérieurs post-récidive</i> : identifiés et mesurés par l'essai CheckMate-816, RCP et valorisés par ENCC, étude Brontes, liste en sus, Ameli, ATIH.</p> <p><i>Coûts de prise en charge des EI</i> : identifiés et mesurés par l'essai CheckMate-816 et valorisés par ENCC, Ameli, Chouaïd <i>et al.</i>, Mickisch <i>et al.</i> (23,24)</p> <p><i>Coûts des soins de fin de vie</i> : identifiée et mesurée par ATIH et valorisée par ENCC, ; tarifs de l'Assurance Maladie.</p> <p><i>Coût des transports</i> : valorisés par le rapport de l'Assemblée nationale.</p> <p><i>L'ensemble des coûts est détaillé dans le complément C.</i></p> <p><i>Analyses de sensibilité</i> : diminution du prix de nivolumab de 10% (ΔQALY 0% et Δcoûts +26.02%) et de 20% (ΔQALY 0% et Δcoûts +52.04%)</p>		

Exploration de l'incertitude

Analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres (liste complète dans le complément C)

- Bornes sélectionnées : bornes des IC95% ou bornes arbitraires (+/- 20%).
- Paramètres explorés : 89 paramètres inclus et les 15 paramètres impactant le plus le RDCR sont présentés.

Analyse de sensibilité en scénario (liste complète dans le Complément C)

- Choix structurants : horizon temporel et taux d'actualisation.
- Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : caractéristiques de la population simulée, distribution des types de récidives alternatives, modélisation des courbes de survie, modélisation de l'effet de traitement alternatif,

Analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres

La description des analyses de sensibilité déterministes et le résultat des 15 premiers paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR sont présentes.

Analyse de sensibilité en scénario

Concernant les analyses de sensibilité en scénario, une analyse aurait dû être menée en population ITT pour les paramètres en lien avec le TJR et la distribution des types de récidive. (Cf. partie Méthodes d'estimation des probabilités de transition).

De plus ces analyses montrent qu'un seul scénario où nivolumab en association avec la CT néoadjuvante perd la dominance vs. la CT néoadjuvante seule, à savoir lorsque

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>modélisation des traitements ultérieurs, arrêt de traitement alternatif, coût de nivolumab, modélisation des EI et scores d'utilité.</p> <p>Analyse de sensibilité probabiliste (liste complète dans le complément C)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nombre de simulations : 1000 itérations du modèle – Distributions statistiques : <ul style="list-style-type: none"> • âge et sexe : loi normale ; • paramètres des distributions de survie : matrice de Cholesky ; • part de patients recevant les différents traitements (néoadjuvants et traitements ultérieurs) : loi Beta ; • coûts : loi Gamma ; • utilités : loi Beta. 	<p>la distribution des traitements ultérieurs est identique entre les deux bras de traitement.</p> <p>Analyse de sensibilité probabiliste</p> <p>Les analyses de sensibilité probabilistes, le résultat des itérations et la courbe d'acceptabilité sont décrites.</p> <p>Le résultat des analyses de sensibilité probabiliste pour 1 000 itérations montre une incertitude plus importante sur les coûts que sur les QALYs. Dans 21,9 % des itérations, le bras « nivolumab + CT » est plus cher que le bras CT néoadjuvante seule mais demeure plus efficace. La stratégie incluant nivolumab est dominante dans 76,3% des itérations.</p>	

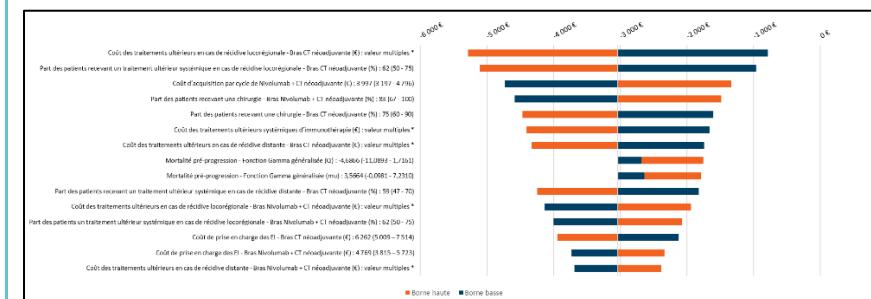
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

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

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée						
Résultats						Courbe d'acceptabilité						
Sur un horizon temporel de 20 ans, la stratégie nivolumab en association avec la chimiothérapie néoadjuvante est associé à un gain de QALY de 1,37 et génère des économies de 4 167 € par rapport à la stratégie comprenant seulement la chimiothérapie néoadjuvante. La stratégie comprenant nivolumab est donc dominante.						La probabilité de 80% pour nivolumab d'être efficient est atteinte pour une disposition à payer d'environ 750 €/QALY.						
Frontière d'efficience						Analyses déterministes (variabilité des bornes des paramètres)						
<p>Scatter plot showing the cost-effectiveness frontier. The Y-axis is 'Coûts Totaux' (€) from 0 to 60 000. The X-axis is 'QALY Totaux' from 0,00 to 8,00. Two points are plotted: 'CT néoadjuvante (dominée)' at approximately (6,00, 52 000) and 'Nivolumab + CT néoadjuvante (dominante)' at approximately (6,80, 48 000).</p>						<p>Line graph showing the probability of treatment being cost-effective versus the愿付 (disposition à payer) in €. The Y-axis ranges from 0,00% to 100,00%. The X-axis ranges from 0 € to 100 000 €. Two curves are shown: 'Nivolumab + CT néoadjuvante' (blue line) starts at ~75% and rises to ~95%; 'CT néoadjuvante' (orange line) starts at ~20% and drops to ~0%.</p>						
Variation du RDCR en fonction du prix						<ul style="list-style-type: none"> le coût des traitements ultérieurs en cas de récidive locorégionale – bras CT néoadjuvante avec une variation $\Delta\text{Coût}$ de -74% pour la borne basse et +74% pour la borne haute, la dominance est conservée ; la part des patients recevant un traitement ultérieur systémique en cas de récidive locorégionale – bras CT néoadjuvante avec une variation $\Delta\text{Coût}$ de -68% pour la borne basse et +68% pour la borne haute, la dominance est conservée ; le coût d'acquisition par cycle de nivolumab + chimiothérapie néoadjuvante avec une variation $\Delta\text{Coût}$ de +56% pour la borne basse et -56% pour la borne haute, la dominance est conservée. 						
			$\Delta\text{Coût}$	ΔQALY	RDCR (€/QALY)							

Prix nivolumab -10%	+26,02%	0%	Dominante
Prix nivolumab -20%	+52,04%	0%	Dominante

Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe



Analyse de sensibilité en scénario

	% ΔCoût	% ΔQALY	RDCR (€/QALY)
Distribution des traitements ultérieurs identiques entre les deux bras de traitement	-150,80%	0%	1 542 €
Tous les patients reçoivent deux cycles de traitement et aucun ne reçoit le 3ème cycle de traitement	+87,75%	0%	Dominante
Restriction totale au recours à l'immunothérapie en traitement ultérieur post-récidive pour les patients sous nivolumab jusqu'à la fin de la simulation	+74,21%	0%	Dominante
Horizon temporel 10 ans	-5,17%	-45,31%	Dominante

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve															
Objectif																	
Estimer les conséquences financières annuelles liées à l'introduction de nivolumab.	L'objectif de l'AIB est cohérent par rapport à l'indication de l'AMM et la demande de remboursement.	Aucune															
Choix structurants																	
Perspective : Assurance Maladie obligatoire	Conforme aux recommandations.	Aucune															
Horizon temporel : 5 ans Première année d'analyse : 2024 Analyses de sensibilité : aucune	Le choix de l'horizon temporel est conforme aux recommandations et est acceptable puisqu'il permet d'estimer l'impact budgétaire de l'arrivée de nivolumab dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un CBNPC résécable à haut risque de récidive dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue.	Aucune															
Population d'analyse : correspond à la population de l'indication demandée au remboursement.	Conforme aux recommandations.	Aucune															
Population cible : <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Estimation de la population cible</th> <th>Année 1</th> <th>Sources/hypothèses/méthode de calcul</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cancer bronchique (2018)</td> <td>46 363</td> <td>INCA (25)</td> </tr> <tr> <td>Augmentation de l'incidence à la première année d'analyse (2024)</td> <td>1,43%/an</td> <td>INCA (25)</td> </tr> <tr> <td>Prévalence CBNPC dans les cancers bronchique</td> <td>85%</td> <td>KBP-ESCAP (2020) (12)</td> </tr> <tr> <td>Proportion des stades II-IIIA dans le CBNPC</td> <td>22%</td> <td>KBP-ESCAP (2020) (12)</td> </tr> </tbody> </table>			Estimation de la population cible	Année 1	Sources/hypothèses/méthode de calcul	Cancer bronchique (2018)	46 363	INCA (25)	Augmentation de l'incidence à la première année d'analyse (2024)	1,43%/an	INCA (25)	Prévalence CBNPC dans les cancers bronchique	85%	KBP-ESCAP (2020) (12)	Proportion des stades II-IIIA dans le CBNPC	22%	KBP-ESCAP (2020) (12)
Estimation de la population cible	Année 1	Sources/hypothèses/méthode de calcul															
Cancer bronchique (2018)	46 363	INCA (25)															
Augmentation de l'incidence à la première année d'analyse (2024)	1,43%/an	INCA (25)															
Prévalence CBNPC dans les cancers bronchique	85%	KBP-ESCAP (2020) (12)															
Proportion des stades II-IIIA dans le CBNPC	22%	KBP-ESCAP (2020) (12)															

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve
Prévalence des tumeurs exprimant PL-L1 ≥ 1%	65%	Aggarwal <i>et al.</i> (2016) (26), Guldhammer Skov <i>et al.</i> (2020) (27)		
Proportion de patients ne présentant pas de mutation EGFR ou ALK	83%	INCA (25)		
Population cible (n)	5 096	Calcul		
<p>Une évolution constante de la population cible est considéré dans l'analyse et se fonde sur les données de l'INCA (25). Cette augmentation de l'incidence a été estimée à partir de l'évolution des taux d'incidence du cancer du poumon observée sur la période 2010-2018. Il est fait l'hypothèse que cette augmentation est applicable pour le CBNPC résécable à haut risque de récidive dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$. Cette augmentation de l'incidence de 1,43% par an.</p> <p>Projection de la population cible traitée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estimation de la population cible recevant une CT néoadjuvante <ul style="list-style-type: none"> • Source : Waser <i>et al.</i> (2022) (10), AuRA (8), ESMO (6,7), KBP-ESCAP 2020 (12), Bailey <i>et al.</i> (2023) (9) • Estimation : à partir des données des différentes études française et du recours à l'accès précoce, le taux de recours à la CT néoadjuvante est estimé à 18%. 				
Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
917	930	944	957	971
<p><i>Analyse de sensibilité : variation de la taille de la population cible – incidence annuelle +1,66% (IB +0,7%), aux de recours à la CT néoadjuvante de 14 % (IB -22,2%), taux de recours à la CT néoadjuvante de 22% (IB +22,2), distribution du sexe-ratio hommes-femmes (IB 0,1%)</i></p>				
<p>Scénarios comparés :</p>				<p>La définition des scénarios sans nivolumab et avec nivolumab dans la stratégie néoadjuvante est cohérente avec le choix des comparateurs retenus dans l'analyse d'efficience.</p> <p>Aucune</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																																				
<ul style="list-style-type: none"> Scénario sans nivolumab : l'ensemble des patients sont traités par une chimiothérapie néoadjuvante (CT) Scénario avec nivolumab : nivolumab disponible en association avec la CT néoadjuvante au côté du traitement CT seule <p>Source : AuRA (8), ESMO (6,7), Waser <i>et al.</i> (10), Riquet <i>et al.</i> (11), KBP-ESCAP 2020 (12), Bailey <i>et al.</i> (9)</p>																																						
Modélisation de l'AIB et hypothèses																																						
<p>Le modèle repose sur une approche multi-cohortes ouvertes, fondée sur l'estimation du taux de recours à la CT néoadjuvante déterminant la population cible recevant un traitement néoadjuvant chaque année et des parts de marché. Cinq cohortes incidentes de patients sont suivies à partir de l'initiation de leur traitement, afin d'évaluer les coûts chaque année.</p> <p>Il prend en compte l'évolution des patients. La proportion de patients présents dans les différents états de santé est estimée, chaque semaine, à partir des traces de Markov du modèle d'efficience.</p>	<p>Le choix d'une approche multi-cohortes ouvertes est cohérent et acceptable par rapport aux connaissances actuelles sur l'histoire de la pathologie, la prise en charge du produit et les données disponibles.</p>	Aucune																																				
Parts de marché et population rejointe																																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parts de mar-ché</th> <th>Année 1</th> <th>Année 2</th> <th>Année 3</th> <th>Année 4</th> <th>Année 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Situation sans nivolumab</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CT néoadju-vante</td> <td>100 %</td> <td>100 %</td> <td>100 %</td> <td>100 %</td> <td>100 %</td> </tr> <tr> <td>Nivolumab + CT néoadju-vante</td> <td>0 %</td> <td>0 %</td> <td>0 %</td> <td>0 %</td> <td>0 %</td> </tr> <tr> <td>Situation avec nivolumab</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CT néoadju-vante</td> <td>[REDACTED] %</td> <td>[REDACTED] %</td> <td>[REDACTED] %</td> <td>[REDACTED] %</td> <td>[REDACTED] %</td> </tr> </tbody> </table>	Parts de mar-ché	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Situation sans nivolumab						CT néoadju-vante	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	Nivolumab + CT néoadju-vante	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	Situation avec nivolumab						CT néoadju-vante	[REDACTED] %	<p>L'hypothèse faite d'une forte diffusion de nivolumab dès la 1^{ère} année en association à la CT paraît cohérente aux demandes de prise en charge dans le cadre de l'accès précoce observée ainsi que l'absence d'autres molécules dans cette indication.</p>	Aucune				
Parts de mar-ché	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5																																	
Situation sans nivolumab																																						
CT néoadju-vante	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %																																	
Nivolumab + CT néoadju-vante	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %																																	
Situation avec nivolumab																																						
CT néoadju-vante	[REDACTED] %	[REDACTED] %	[REDACTED] %	[REDACTED] %	[REDACTED] %																																	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Nivolumab + CT néoadjuvante ■ % ■ % ■ % ■ % ■ %		
Analyses de sensibilité : parts de marché -10% (IB -10,0%), parts de marché +10% (IB +10,0%), parts de marché ■ % en année 1 et ■ % les autres années (IB -45,5%)		
Données cliniques mobilisées Les données cliniques (TJR, mortalité pré-progression, survie post-récidive locorégionale et distante) sont identiques à celles pris en compte dans l'analyse d'efficience, provenant de CheckMate-816. Analyses de sensibilité : extrapolation du TJR (loi Gompertz) (IB -33,3%), extrapolation de la mortalité pré-progression (loi Log-normale) (IB +1,7%), extrapolation de la survie post-récidive locorégionale (loi Log-logistique) (IB +0,8%), extrapolation de la survie post-récidive distante (loi log-logistique) (IB +0,2%), résultats de CheckMate-816 en population PD-L1 ≥ 1% pour extrapolier la mortalité pré-progression et les survies post-récidive locorégionale et distante (IB +24,7%), résultats de CheckMate-816 en population PD-L1 ≥ 1% pour extrapolier la mortalité pré-progression + résultats de CheckMate-816 en population ITT pour extrapolier les survies post-récidive locorégionale et distante (IB +22,6%), résultats de CheckMate-816 en population PD-L1 ≥ 1% pour extrapolier la survie post-récidive locorégionale + Résultats de CheckMate-816 en population ITT pour extrapolier la mortalité pré-progression et la survie post-récidive distante (IB +1,5%), résultats de CheckMate-816 en population PD-L1 ≥ 1% pour extrapolier la survie post-récidive distante + résultats de CheckMate-816 en population ITT pour extrapolier la mortalité pré-progression et la survie post-récidive locorégionale (IB +0,6%), effet traitement : perte progressive de l'efficacité de nivolumab à partir de 45 mois (IB -0,6%), effet traitement : perte progressive de l'efficacité de nivolumab à partir de 54 mois (IB -0,1%), effet traitement : perte immédiate de l'efficacité de nivolumab à 45 mois (IB -23,3%), traitements ultérieurs post-récidive : restriction totale à	<p>La méthode de sélection et de modélisation des paramètres d'efficacité reposant sur le modèle d'efficience, fait l'objet d'une analyse critique transposable, en particulier sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la modélisation des traitements systémiques ultérieurs post-récidive différentes selon le bras de traitement sans démonstration statistiquement significative dans l'essai clinique CheckMate-816. Ce choix a un fort impact sur les résultats de l'AIB ; - le choix de mobiliser des données en population restreinte (PD-L1 ≥ 1%) pour l'estimation des paramètres de TJR et de la distribution des types de récidives alors que les analyses en sous-groupe n'étaient pas prévues au protocole et donc la puissance de ce test statistique reste discutable. L'incertitude liée à ce choix aurait dû être explorée. 	Importante Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><i>l'immunothérapie dans le bras nivolumab + CT néoadjuvante (IB +266,2%), traitements ultérieurs post-récidive : moyennes de SSP des études KN-189 et KN-407 pour renseigner la durée de traitement des immunothérapies (IB +186,4%), traitements ultérieurs post-récidive : distribution des traitements ultérieurs identiques entre les deux bras de traitement (IB -542,6%), événements indésirables liés au traitement néoadjuvant (IB +72,4%), distribution du type de récidive locorégionale ou distante spécifique de chaque bras (IB -10,0%), distribution du type de récidive locorégionale ou distante dans les deux bras (80% / 20%) (IB +33,2%), distribution du type de récidive locorégionale ou distante dans les deux bras (40% / 60%) (IB -36,7%), arrêts de traitement : hypothèse d'absence d'arrêt de traitement (IB -9,7%) et tous les patients reçoivent deux cycles de traitement et aucun ne reçoit le 3ème cycle de traitement (IB +671,9%), chirurgie identique dans les deux bras de traitement (basée sur le bras CT néoadjuvante) (IB +123,2%), traitements adjuvants ou d'entretien identiques dans les deux bras de traitement (basés sur le bras CT néoadjuvante) (IB -284,8%), Population PD-L1 ≥ 1% de stade IB-IIIA (IB -74,5%)</i></p>		
<p>Coûts pris en compte</p> <p>Les postes de coûts considérés et la mesure des ressources consommées sont similaires à l'analyse de l'efficience, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les coûts d'acquisition et d'administration des traitements néoadjuvants ; – les coûts de chirurgie initiale ; – les coûts des traitements adjuvants ou d'entretien ; – les coûts de suivi (consultations médicales, examens biologiques et d'imagerie) ; – les coûts des traitements ultérieurs post-récidive (locorégionale et distante) ; – les coûts de prise en charge des événements indésirables ; – les coûts de transport sanitaire ; – les coûts de soins de fin de vie. 	<p>L'identification, la mesure et la valorisation des ressources consommées est identique à celle de l'analyse de l'efficience et fait l'objet d'une analyse critique qui s'applique également dans le cadre de l'AIB.</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><i>Analyses de sensibilité : prix de nivolumab -10% (IB +197,6%), prix de nivolumab -20% (IB +395,2%), absence de prise en compte des coûts associés aux EI de grades 1-4 dans les deux bras (IB 253,2%)</i></p>		
<p>Analyses de sensibilité</p> <p>Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paramètres (liste complète dans le Complément D) : paramètres liés à l'efficacité, aux parts de marché et aux coûts - Choix des bornes : IC95%, bornes arbitraires +/- 20% (si IC95% non disponible). <p>Analyses de sensibilité en scénario</p> <ul style="list-style-type: none"> - Choix des fonctions d'extrapolation : loi Gompertz pour la TJR, loi Log-normale pour la mortalité pré-progression, loi Log-logistique pour la survie post-récidive locorégionale, loi Log-logistique pour la survie post-récidive distante. - Choix de la population d'analyse de l'essai CheckMate-816 : population PD-L1 ≥ 1% pour extrapoler l'ensemble des paramètres, pour extrapolier la mortalité pré-progression, pour extrapolier la survie post-récidive locorégionale, pour extrapolier la survie post-récidive distante - Effet traitement : progressive à 45 mois et à 54 mois, immédiate à 45 mois. - Baisse du prix de nivolumab -10% et -20%. - Traitements ultérieurs post-récidive : restriction totale à l'immunothérapie dans le bras nivolumab, moyennes de SSP des études KN-189 et KN-407 pour la durée de traitement des immunothérapies, distributions identiques entre les deux bras de traitement. - Prise en compte des EI liés au traitement néoadjuvant - Absence de prise en compte des coûts associés aux EI de grades 1-4 dans les deux bras. - Distribution du sexe-ratio hommes-femmes - Distribution du type de récidive locorégionale ou distante spécifique de chaque bras, dans les deux bras avec une répartition 80% / 20% et 40% / 60%. 	<p>Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle</p> <p>Les analyses de sensibilité déterministes sont décrites à l'exception de certaines valeurs de référence correspondant aux paramètres suivants : coût des traitements ultérieurs en cas de récidive LR - bras CT néoadjuvante, coût des traitements ultérieurs systémiques d'immunothérapie, coût des traitements ultérieurs en cas de récidive distante - bras CT néoadjuvante.</p> <p>Le reste de l'exploration de l'incertitude à travers les analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle est acceptable.</p> <p>Analyses de sensibilité en scénario</p> <p>Parmi l'ensemble des analyses de sensibilité en scénario, trois suggèrent un impact important sur les résultats de l'analyse de l'IB avec la présence d'un surcoût lors de l'introduction de nivolumab : distribution des traitements ultérieurs identiques entre les deux bras de traitement, absence de prise en compte les coûts associés aux EI de grades 1-4 dans les deux bras et l'application d'une distribution identique des traitements adjuvants ou d'entretien dans les deux bras de traitement (basés sur le bras CT néoadjuvante).</p> <p>En miroir de l'analyse critique de l'efficience, une analyse aurait dû être menée en population ITT pour les paramètres en lien avec le TJR et la distribution des types de récidive (cf. partie Données cliniques mobilisées).</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> - Arrêts de traitement : hypothèse d'absence d'arrêt de traitement, tous les patients reçoivent deux cycles de traitement et aucun ne reçoit le 3^e cycle de traitement. - Chirurgie identique dans les deux bras de traitement - Traitements adjutants ou d'entretien identiques dans les deux bras de traitement. - Population PD-L1 ≥ 1% et ITT de stade II-IIIA - Recours à la chimiothérapie néoadjuvante avec un taux de 14% et 22%. - Taille de la population cible incidence +1,66% par an. - Parts de marché alternatives : -10%, +10% et un scénario où [] % en année 1 et [] % en années 2, 3, 4 et 5 est appliqué. 		

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								Analyse de l'incertitude																									
Population rejointe																																	
Dans le scénario avec nivolumab, le nombre de patients traités en cumulé sur 5 ans est de 4 720, avec une majorité de patients recevant nivolumab + CT néoadjuvante, à savoir [REDACTED] patients.																																	
Situation « sans nivolumab »																																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Populations d'intérêt</th><th>Traitem-ment</th><th>Année 1</th><th>Année 2</th><th>Année 3</th><th>Année 4</th><th>Année 5</th><th>Cumul *</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Population rejointe</td><td>CT néoadjuvante</td><td>917</td><td>930</td><td>944</td><td>957</td><td>971</td><td>4 720</td></tr> </tbody> </table>								Populations d'intérêt	Traitem-ment	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul *	Population rejointe	CT néoadjuvante	917	930	944	957	971	4 720										
Populations d'intérêt	Traitem-ment	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul *																										
Population rejointe	CT néoadjuvante	917	930	944	957	971	4 720																										
Situation « avec nivolumab »																																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Populations rejoignes</th><th>CT néoadjuvante</th><th>[REDACTED]</th><th>[REDACTED]</th><th>[REDACTED]</th><th>[REDACTED]</th><th>[REDACTED]</th><th>[REDACTED]</th></tr> <tr> <th></th><th>Nivolumab + CT néoadjuvante</th><th>[REDACTED]</th><th>[REDACTED]</th><th>[REDACTED]</th><th>[REDACTED]</th><th>[REDACTED]</th><th>[REDACTED]</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Impact budgétaire</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>								Populations rejoignes	CT néoadjuvante	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		Nivolumab + CT néoadjuvante	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Impact budgétaire									
Populations rejoignes	CT néoadjuvante	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																										
	Nivolumab + CT néoadjuvante	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																										
Impact budgétaire																																	
L'impact budgétaire cumulé à 5 ans lié à l'introduction de nivolumab en association avec une chimiothérapie néoadjuvante, entraîne une diminution des dépenses de [REDACTED] €. En termes d'impact budgétaire annuel net, l'introduction de nivolumab entraîne une augmentation des dépenses de [REDACTED] € en année 1 et de [REDACTED] € en année 2 puis une diminution des dépenses de [REDACTED] € en année 3, de [REDACTED] € en année 4 et de [REDACTED] € en année 5.																																	

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul	Diminution de 10%	+197,6%
							Diminution de 20%	+395,2%
Acquisition des traitements néoadjuvants	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] €		
Administration des traitements néoadjuvants	103 440 €	118 034 €	119 722 €	121 434 €	123 170 €	585 800 €		
Chirurgie initiale	494 646 €	564 434 €	572 505 €	580 692 €	588 996 €	2 801 273 €		
Traitement ultérieur adjuvant ou d'entretien	- 1 157 044 €	- 1 320 288 €	- 1 339 169 €	- 1 358 319 €	- 1 377 743 €	-6 552 562 €		
Traitement ultérieur lié à l'apparition d'une récidive locorégionale (total)	- 2 799 325 €	- 4 305 140 €	- 5 143 322 €	- 5 675 860 €	- 6 067 184 €	- 23 990 831 €		
Traitements systémiques	- 2 643 132 €	- 4 081 069 €	- 4 890 688 €	- 5 409 153 €	- 5 792 511 €	- 22 816 554 €		
Radiothérapie	-147 240 €	-211 229 €	-238 154 €	-251 420 €	-258 930 €	-1 106 973 €		
Chirurgie	-8 952 €	-12 843 €	-14 480 €	-15 286 €	-15 743 €	-67 304 €		
Traitement ultérieur lié à l'apparition d'une récidive distante (total)	- 1 593 851 €	- 2 444 117 €	- 2 913 344 €	- 3 209 675 €	- 3 426 383 €	- 13 587 370 €		

Traitements sys-témiques	- 1 518 207 €	- 2 335 600 €	- 2 790 994 €	- 3 080 510 €	- 3 293 360 €	- 13 018 671 €
Radiothérapie	-25 698 €	-36 866 €	-41 566 €	-43 881 €	-45 192 €	-193 204 €
Chirurgie des mé-tastases	-49 945 €	-71 651 €	-80 784 €	-85 284 €	-87 831 €	-375 495 €
Suivi (total)	-91 380 €	-152 537 €	-180 169 €	-188 086 €	-184 944 €	-797 116 €
Etat SE	52 619 €	81 001 €	112 646 €	146 379 €	181 668 €	574 313 €
Etat RL	-88 101 €	-144 558 €	-183 672 €	-212 234 €	-234 996 €	-863 561 €
Etat RD	-55 898 €	-88 979 €	-109 143 €	-122 231 €	-131 617 €	-507 868 €
Prise en charge des EI	- 1 028 458 €	- 1 173 561 €	- 1 190 343 €	- 1 207 365 €	- 1 224 630 €	-5 824 357 €
Soins de fin de vie	-63 772 €	-184 478 €	-293 813 €	-371 920 €	-428 504 €	-1 342 487 €
Total	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

4.1. Classification TNM

Figure 1 : Classification TNM et stades du CBNPC (7^e édition) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

T/M	Subgroup	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	Ia	IIa	IIIa	IIIb
	T1b	Ia	IIa	IIIa	IIIb
T2	T2a	Ib	IIa	IIIa	IIIb
	T2b	IIa	IIb	IIIa	IIIb
T3	T3 >7	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 Inv	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 Satell	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
T4	T4 Inv	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
	T4 Ipsi Nod	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
M1	M1a Contra Nod	IV	IV	IV	IV
	M1a Pl Disem	IV	IV	IV	IV
	M1b	IV	IV	IV	IV

Note : il figure dans l'encadré rouge les stades correspondant à la présente extension d'indication pour laquelle nivolumab a obtenu une AMM et un remboursement (stades II-IIIA selon la 7^e classification TNM)

Figure 2 : Classification TNM et stades du CBNPC (8^e édition) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Note : il figure dans l'encadré rouge les stades correspondant à la présente extension d'indication pour laquelle nivolumab a obtenu une AMM et un remboursement (stades II-IIIA selon la 7^e classification TNM)

4.2. Choix structurants

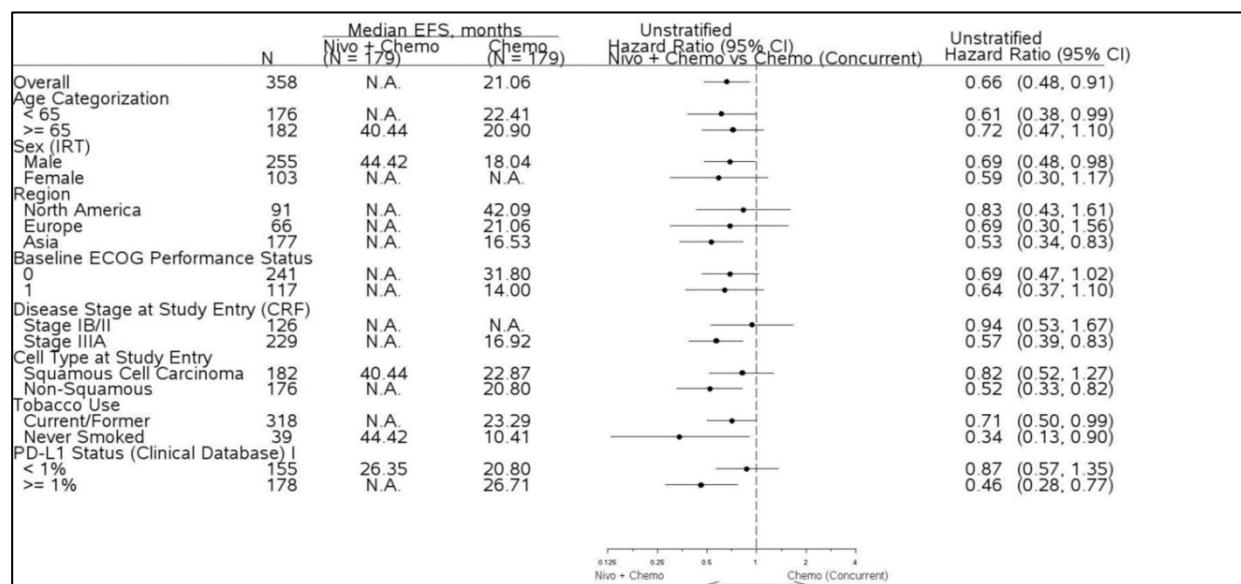
4.2.1. Synthèse des choix structurants

Tableau 6. Choix structurants de l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Choix structurant envisagé	Description
Type d'analyse économique	<input checked="" type="checkbox"/> Analyse coût-efficacité (ACE) <input checked="" type="checkbox"/> Analyse coût-utilité (ACU) <input type="checkbox"/> Autre choix
Perspective	<input type="checkbox"/> Collective <input checked="" type="checkbox"/> Autre choix (système de santé)
Horizon temporel	<input type="checkbox"/> Vie entière <input checked="" type="checkbox"/> Autre choix (20 ans)
Actualisation	<input checked="" type="checkbox"/> Taux identique sur les coûts et les résultats <input type="checkbox"/> Autre choix reposant sur une argumentation explicite
Population d'analyse	<input checked="" type="checkbox"/> Population de l'indication <input type="checkbox"/> Autre choix reposant sur une argumentation explicite
Identification des stratégies à comparer	<input checked="" type="checkbox"/> Exhaustivité des stratégies médicalement pertinentes <input type="checkbox"/> Non exhaustivité reposant sur une argumentation explicite
Méthode d'analyse de sensibilité	<input checked="" type="checkbox"/> Analyse déterministe <input checked="" type="checkbox"/> Analyste probabiliste

4.2.2. Population d'analyse

Figure 3 : Résultats sur le critère principal de SSE – Etude CheckMate-816 – Forest plots sur les sous-groupes d'analyses correspondant aux critères de stratification et d'autres sous-groupes d'intérêt (population ITT, gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024



4.2.3. Comparateurs modélisés

Tableau 7. Comparaison de l'exposition aux molécules de CT néoadjuvante dans le bras comparateur (CheckMate-816) et dans l'étude en vie réelle Bailey *et al.* (2023) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Nombre de patients traités par molécule, %	Essai clinique CheckMate-816 Bras CT néoadjuvante (N=176)	Bailey <i>et al.</i> (2023) (N=149)
Sels de platine	100%	97%
Cisplatin	81%	50%
Carboplatin	24%*	47%
Pemetrexed	36%	25%
Gemcitabine	28%	11%
Docétaxel	16%	3%
Paclitaxel	13%	30%
Vinorelbine	8%	24%
Autres	0%	34%

*La valeur correspondante inclut les changements de traitements au cours du suivi

Tableau 8. Eléments de justification à l'inclusion ou l'exclusion des comparateurs de l'analyse - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

	Nivolumab + CT néoadjuvante	CT néoadjuvante	CT adjuvante	Atézolizumab post-CT adjuvante
Moment de la décision thérapeutique	Avant la chirurgie		Après la chirurgie (évaluation du patient et de la pièce d'exérèse)	Après la CT adjuvante
Population concernée	Patients avec une tumeur résécable et un haut risque de récidive		Patients avec une tumeur réséquée et un haut risque de récidive post-chirurgie	Patients avec une tumeur réséquée, avec un haut risque de récidive post-chirurgie et sans progression ni décès pendant la CT adjuvante
Recommandé dans les guidelines	N/A	Oui	Oui	Non
AMM dans l'indication de l'analyse	Oui	Oui	N/A	N/A
Données cliniques disponibles et critère d'évaluation	Etude CheckMate-816 SSE (inclut les événements pré-chirurgicaux)		Données externes SSM (inclut à partir de la chirurgie)	Essai IMpower-10 SSM (inclut les événements à partir de l'administration d'atézolizumab après la CT adjuvante)
Comparateur de l'analyse d'efficience	Oui	Oui	Non	Non
Traitement inclus dans l'analyse d'efficience	Oui	Oui	Oui (traitement ultérieur)	Non

4.3. Modélisation

4.3.1. Analyse de la représentativité de la population simulée

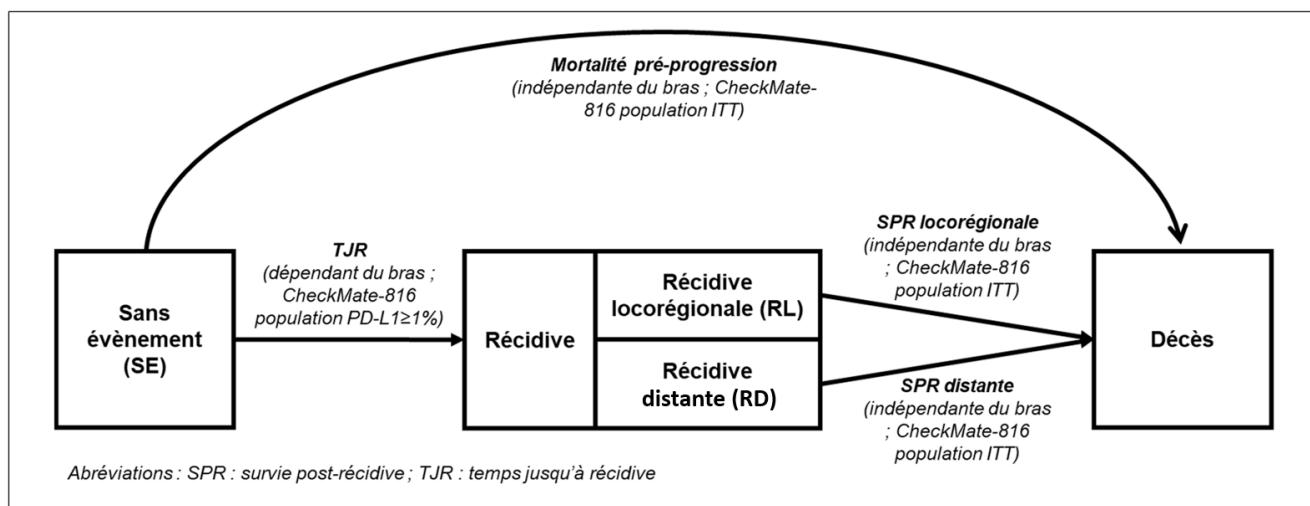
Tableau 9 : Comparaison des caractéristiques des patients de l'étude CheckMate-816 en population PD-L1 ≥ 1%, en population ITT et des patients français de l'étude de KBP-ESCAP 2020 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Caractéristiques patients	CheckMate-816		KBP-ESCAP 2020 (n=59)
	Population PD-L1 ≥ 1% (n=178)	Population ITT (n=358)	
Âge (années)			
Médiane	63,8	64,5	64,0
Sexe			
Hommes (%)	73,6 %	71,2 %	81,4 %
Poids			
Moyenne	68,8	69,9	Non rapporté
Indice ECOG (%)			
0-1	100%	100%	96,4 %
>1	0 %	0 %	3,6 %
Histologie de la tumeur (%)			
Epidermoïde	54,5 %	50,8 %	44,1 %
Non épidermoïde	45,5 %	49,2 %	55,9 %
Stade de la maladie (%)*			
IB-II	36,4 %	35,8 %	13,6 %
IIIA	63,6 %	64,2 %	54,2 %
IIIB	0 %	0 %	32,2 %
Statut PD-L1 (%)			
≥ 1%	100 %	53,5 %	64,3 %

*la stadification dans l'étude CheckMate-816 répond à la 7^e classification TNM versus la 8^e classification TNM dans la cohorte KBP-ESCAP 2020. Un réarrangement des stades a été fait afin que les stades II-IIIB de la 8^e classification TNM dans KBP-ESCAP 2020 correspondent aux stades IB-IIIA de la 7^e classification TNM retrouvés dans l'étude pivot.

4.3.2. Structure du modèle

Figure 4 : Structure du modèle semi-markovien et non-homogène par rapport au temps à 4 états simplifiés - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024



4.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

4.3.3.1. Durée de la simulation

Tableau 10. Survie des patients en analyse de référence (durée de simulation : 20 ans) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

	Survie médiane (années)	% Patients vivants à 15 ans	% Patients vivants à 20 ans	% Patients vivants à 30 ans
Bras Nivolumab + CT néoadjuvante	9,8	36 %	25%	7 %
Bras CT néoadjuvante	6,3	24 %	16%	4 %

4.3.4. Intégration des données cliniques dans le modèle

4.3.4.1. Méthodes retenues pour documenter l'efficacité dans le modèle

Tableau 11. Synthèse des sources (population PD-L1 \geq 1% ou ITT) retenues pour la modélisation de l'efficacité (TJR, mortalité pré-progression, survie post-récidive locorégionale et survie post-récidive distante) à partir de l'étude CheckMate-816 dans l'analyse d'efficience - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Évènement	Analyse de référence	Analyse en scénario 5A	Analyse en scénario 5B	Analyse en scénario 5C	Analyse en scénario 5D
TJR	PD-L1 \geq 1%				
Mortalité pré-progression	ITT	PD-L1 \geq 1%	PD-L1 \geq 1%	ITT	ITT
Survie post-récidive locorégionale			ITT	PD-L1 \geq 1%	ITT
Survie post-récidive distante			ITT	ITT	PD-L1 \geq 1%

Tableau 12. Comparaison du nombre d'évènements observés et des effectifs de patients en population PD-L1 \geq 1% versus ITT dans l'étude CheckMate-816 pour renseigner la mortalité pré-progression, la survie post-récidive locorégionale et la survie post-récidive distante - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Survie à renseigner du modèle	Population PD-L1 \geq 1% de l'étude clinique	Population ITT de l'étude clinique
-------------------------------	--	------------------------------------

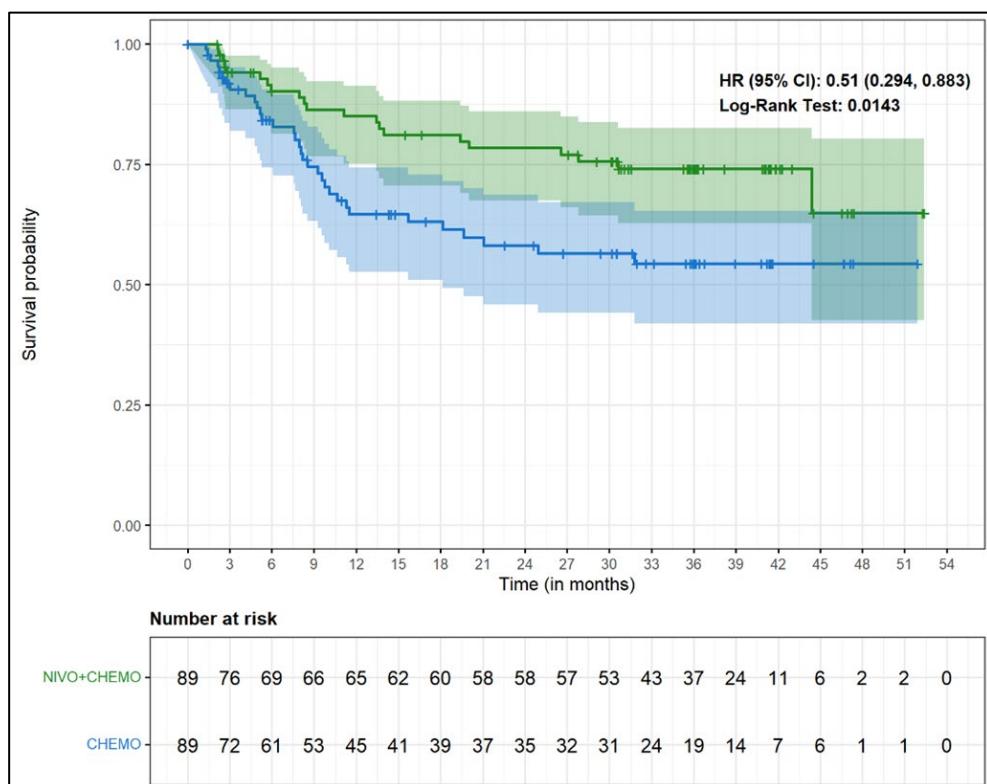
	Nombre d'événements / Nombre de patients à risque	Nombre d'événements / Nombre de patients à risque
Mortalité pré-progression	9 / 178	27 / 358
Survie post-récidive locorégionale	16 / 33	35 / 76
Survie post-récidive distante	15 / 21	33 / 54

Temps jusqu'à récidive

Tableau 13. Résultats sur le TJR – Etude CheckMate-816 (population PD-L1 \geq 1%, gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

	Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (n=89)	Bras CT néoadjuvante (n=89)
Nombre d'événements, n (%)	21 (23,6%)	33 (37,1%)
HR (IC95%)	0,51 (0,294 - 0,883)	Référence

Figure 5 : Courbes de KM sur le TJR – Etude CheckMate-816 (population PD-L1 \geq 1%, gel de base du 14/10/2022, données d'entrée du modèle) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024



Mortalité pré-progression et survies post-récidive

Mortalité pré-progression

Tableau 14. Résultats sur la mortalité pré-progression – Etude CheckMate-816 (population ITT, gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

	Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (n=179)	Bras CT néoadjuvante (n=179)	Total (n=358)
Nombre d'événements, n (%)	14 (7,8%)	13 (7,3%)	27 (7,5%)

Médiane en mois (IC95%)	Non atteinte	Non atteinte	-
HR (IC95%)	0,96 (0,45 - 2,06)	Référence	-

Figure 6 : Courbes de KM sur la mortalité pré-progression – Etude CheckMate-816 (population ITT, gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

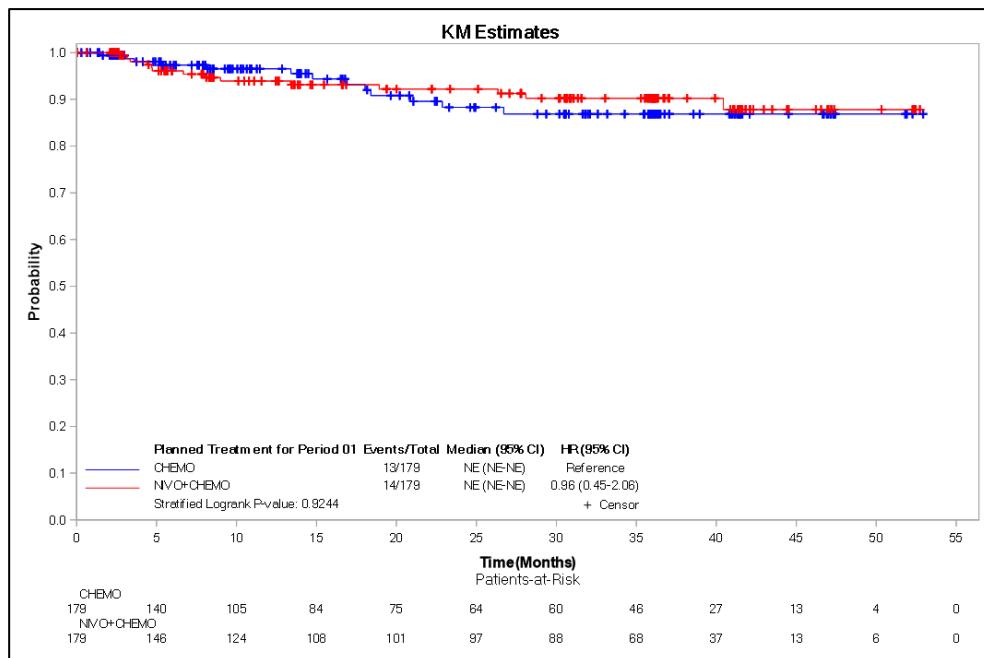
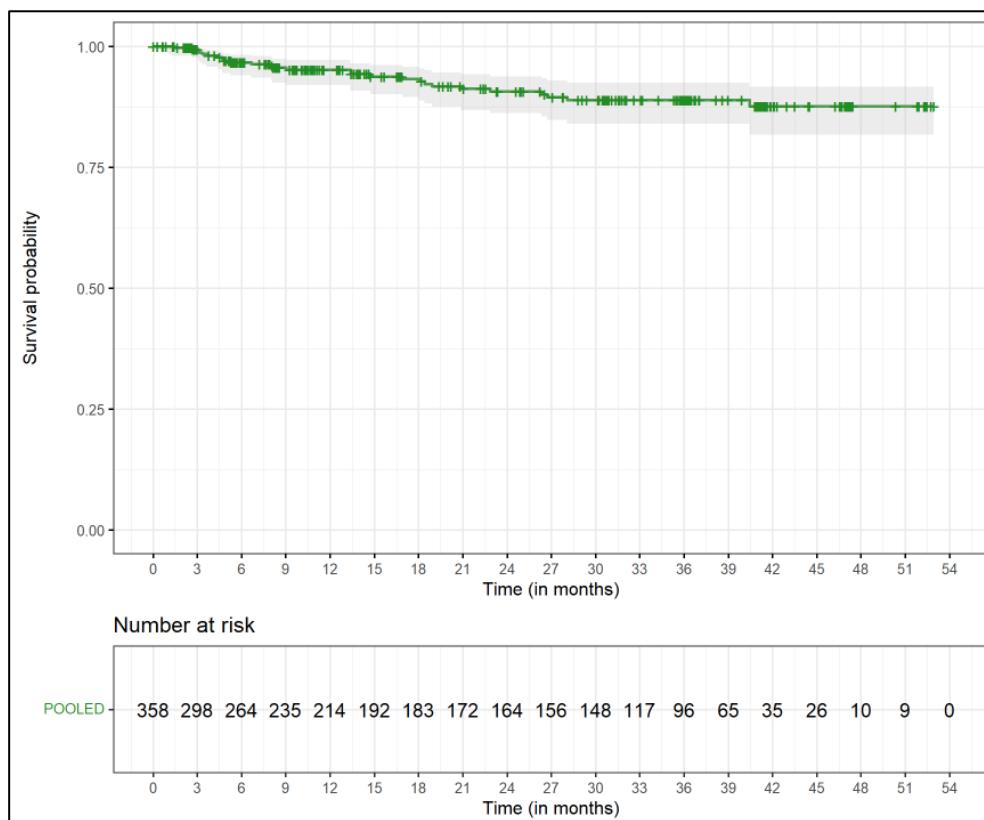


Figure 7 : Courbe de KM sur la mortalité pré-progression – Etude CheckMate-816 (population ITT – résultats poolés, gel de base du 14/10/2022, données d'entrée du modèle) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024



Survie post-récidive

Tableau 15. Distribution des types de première récidive (locorégionale ou distante) – Etude CheckMate-816 (population PD-L1 \geq 1%, gel de base du 14/10/2022, données d'entrée du modèle) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

	Bras Nivolumab + CT néoadjuvante	Bras CT néoadjuvante	Total
Nombre total de patients avec une récidive	21	33	54
Nombre de patients avec une récidive locorégionale (%)	14 (67%)	19 (58%)	33 (61%)
Nombre de patients avec une récidive distante (%)	7 (33%)	14 (42%)	21 (39%)

Tableau 16. Distribution des types de première récidive (locorégionale ou distante) – Etude CheckMate-816 (population ITT, gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

	Bras Nivolumab + CT néoadjuvante	Bras CT néoadjuvante	Total
Nombre total de patients avec une récidive	55	75	130
Nombre de patients avec une récidive locorégionale (%)	35 (64%)	41 (55%)	76 (59%)
Nombre de patients avec une récidive distante (%)	20 (36%)	34 (45%)	54 (41%)

- Survie post-récidive locorégionale

Tableau 17. Résultats sur la survie post-récidive locorégionale – Etude CheckMate-816 (population ITT, gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

	Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (n=35)	Bras CT néoadjuvante (n=41)	Total (n=76)
Nombre d'événements, n (%)	13 (37%)	22 (54%)	35 (43%)
Médiane en mois (IC95%)	48,0 (15,5 - 48,0)	26,0 (12,1 - Non atteinte)	-
HR (IC95%)	0,86 (0,40 - 1,82)	Référence	-

Figure 8 : Courbes de KM sur la survie post-récidive locorégionale par bras – Etude CheckMate-816 (population ITT, gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

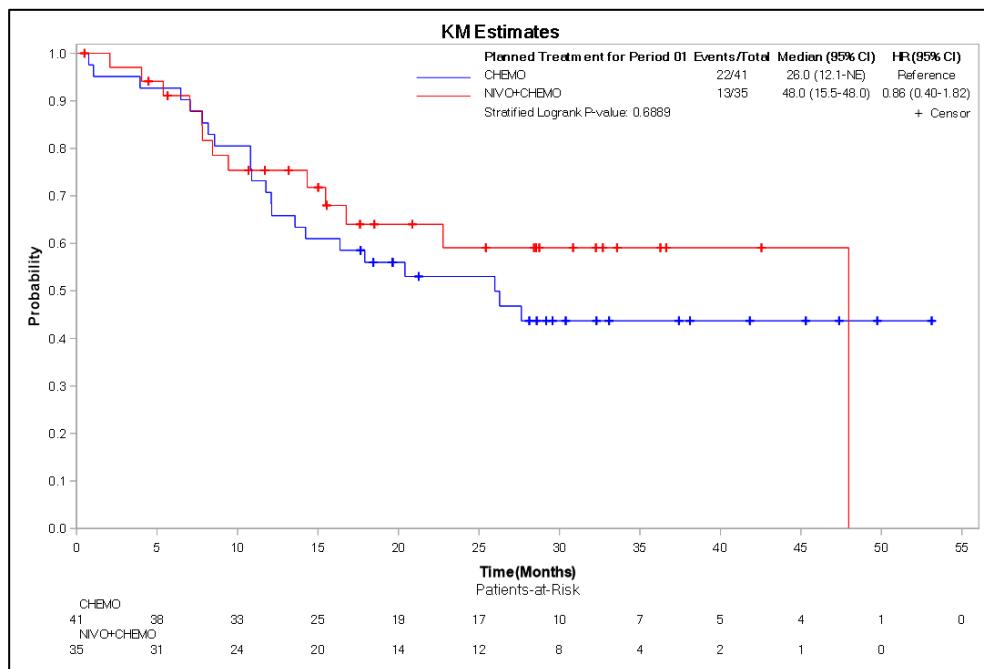
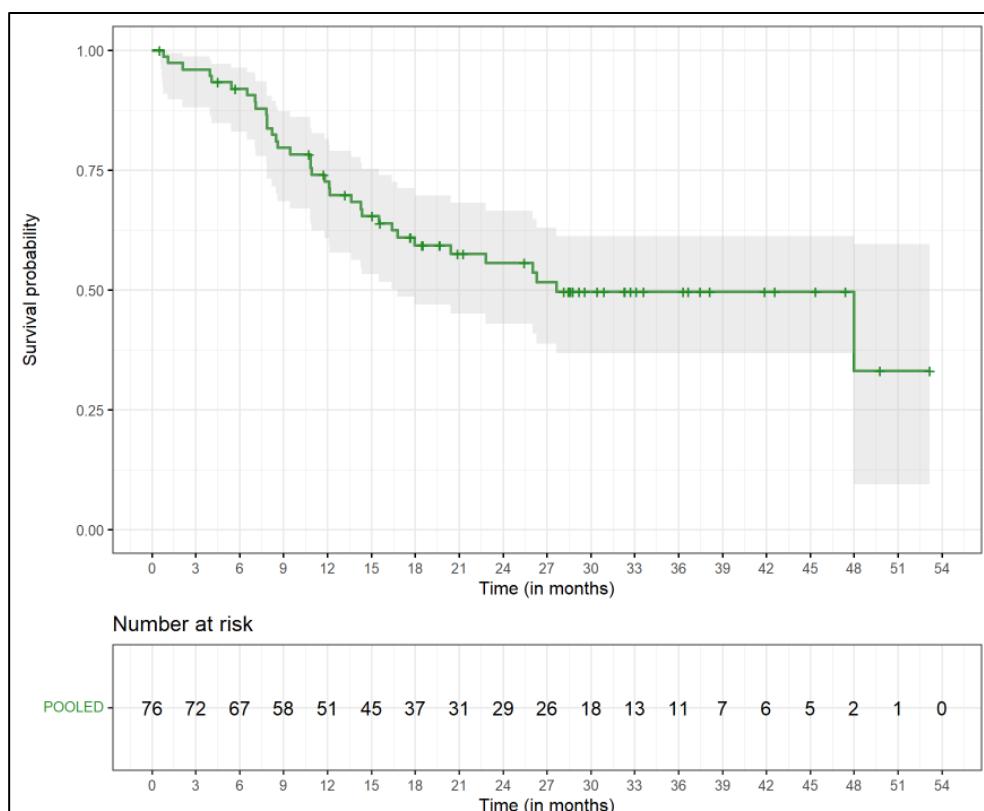


Figure 9 : Courbe de KM sur la survie post-récidive locorégionale – Etude CheckMate-816 (population ITT – résultats poolés, gel de base du 14/10/2022, données d'entrée du modèle) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024



- Survie post-récidive distante

Tableau 18. Résultats sur la survie post-récidive distante – Etude CheckMate-816 (population ITT, gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

	Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (n=20)	Bras CT néoadjuvante (n=34)	Total (n=54)
Nombre d'événements, n (%)	12 (60%)	22 (65%)	34 (63%)
Médiane en mois (IC95%)	15,1 (6,6 - Non atteinte)	12,0 (7,6 - 26,6)	-
HR (IC95%)	0,82 (0,40 - 1,66)	Référence	-

Figure 10 : Courbes de KM sur la survie post-récidive distante par bras – Etude CheckMate-816 (population ITT, gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

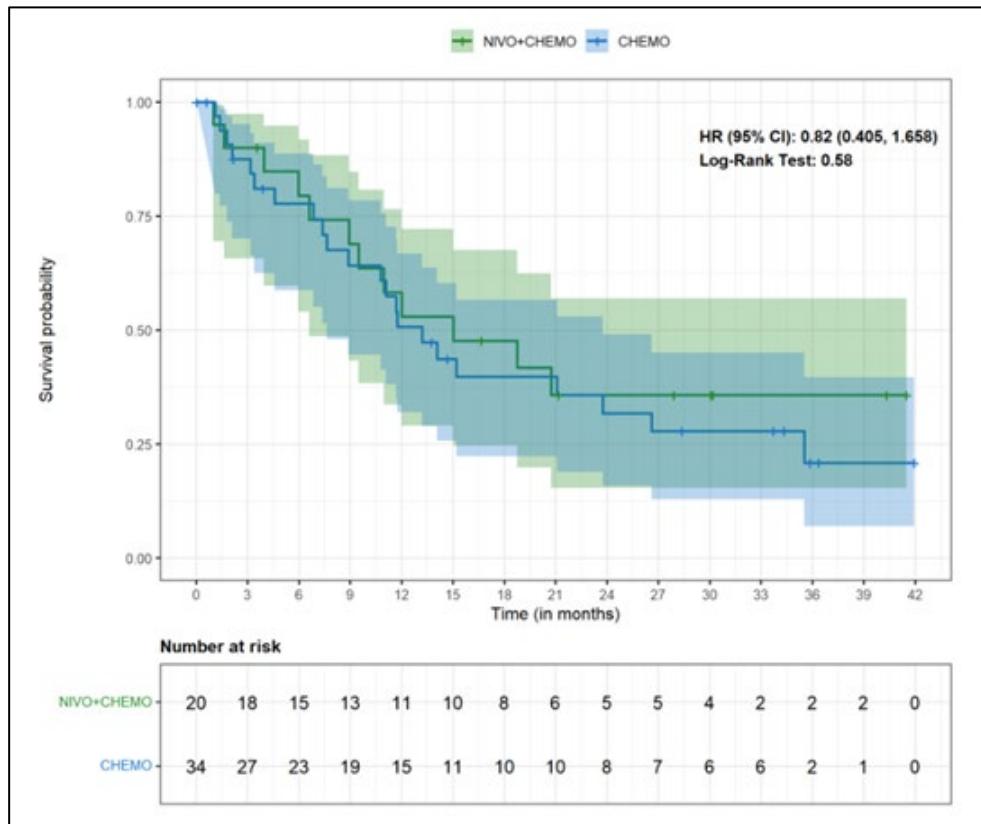
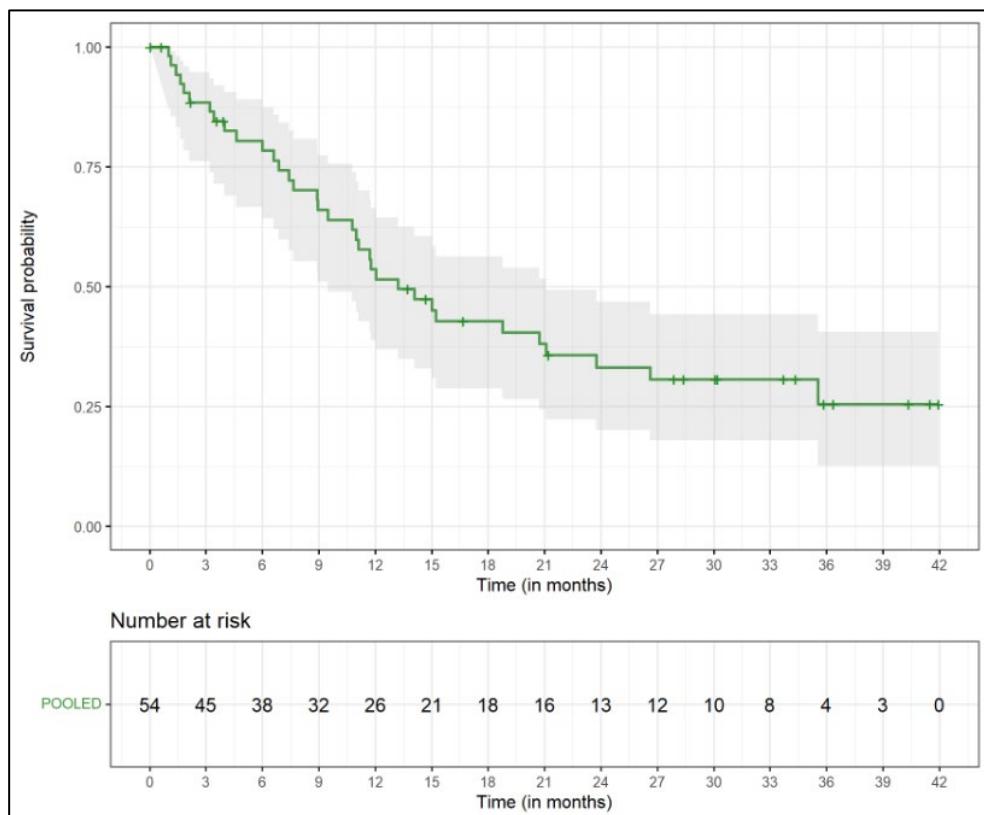


Figure 11 : Courbe de KM sur la survie post-récidive distante – Etude CheckMate-816 (population ITT – résultats poolés, gel de base du 14/10/2022, données d'entrée du modèle) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024



4.3.4.2. Données intégrées dans le modèle

Temps jusqu'à récidive

Tableau 19. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de TJR en population PD-L1 $\geq 1\%$ de l'étude CheckMate-816 (approche « jointly fitted ») - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Distribution	AIC		BIC	
	Valeur	Rang	Valeur	Rang
Gompertz	556,9	1	566,4	1
Log-normale	558,9	2	568,5	2
Log-logistique	564,1	3	573,6	3
Weibull	568,4	4	578,0	5
Gamma	569,9	5	579,4	6
Exponentielle	571,5	6	577,9	4

Note : la fonction Gamma généralisée qui utilise trois paramètres d'ajustement (alors que les autres fonctions utilisent deux paramètres) ne convergeait pas au regard du nombre insuffisant d'évènements observés dans chaque bras.

Figure 12 : Analyse graphique de l'ajustement des fonctions paramétriques Log-normale et Gompertz ajustées au TJR des patients inclus dans les bras nivolumab + CT néoadjuvante et CT néoadjuvante de l'étude CheckMate-816 en population PD-L1 \geq 1% - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

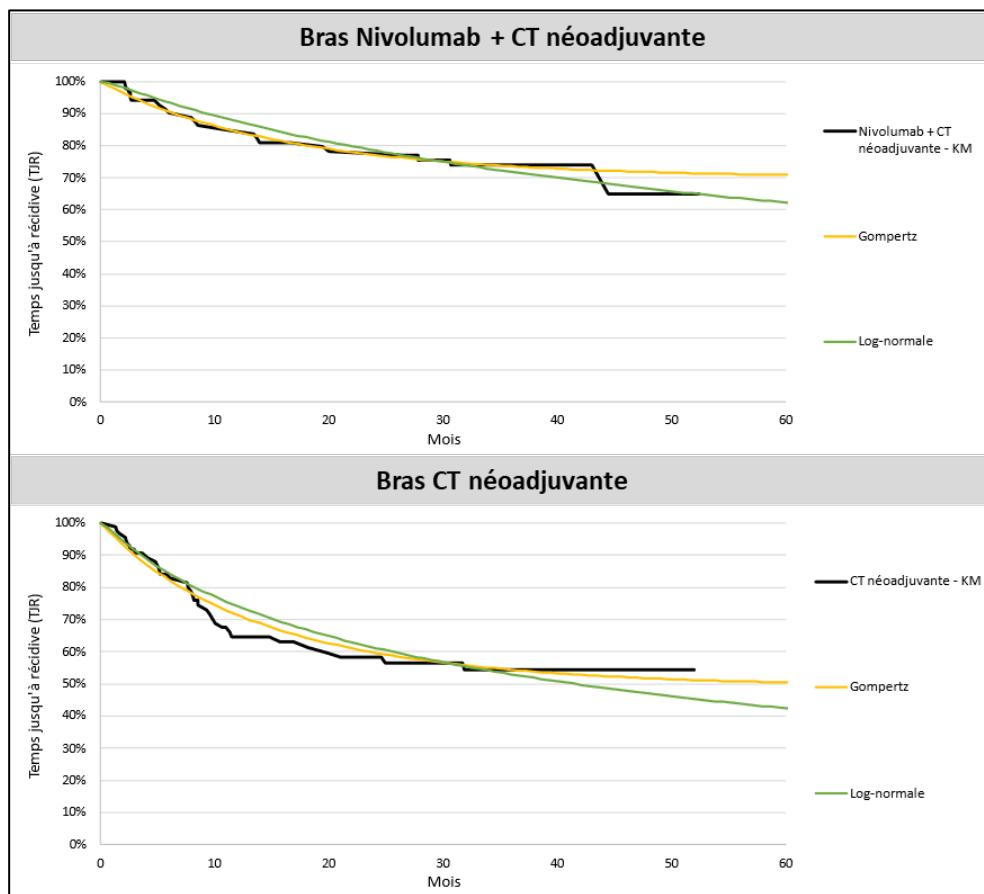


Figure 13 : Comparaison du TJR et de la SSE (EFS) dans l'étude CheckMate-816 (population PD-L1 \geq 1%, gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

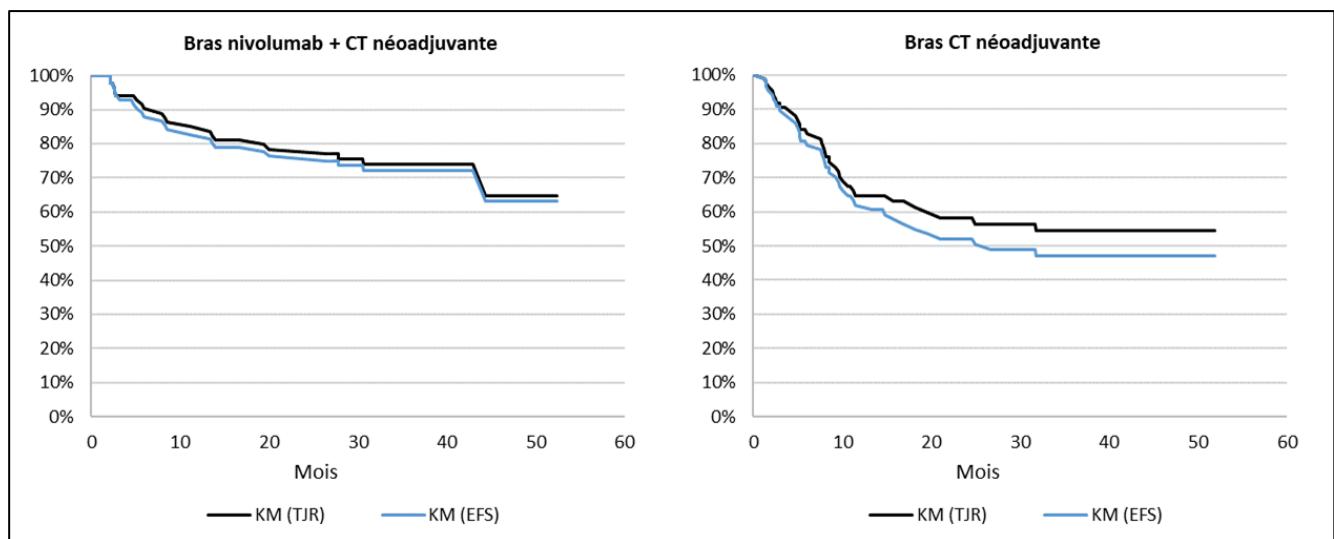
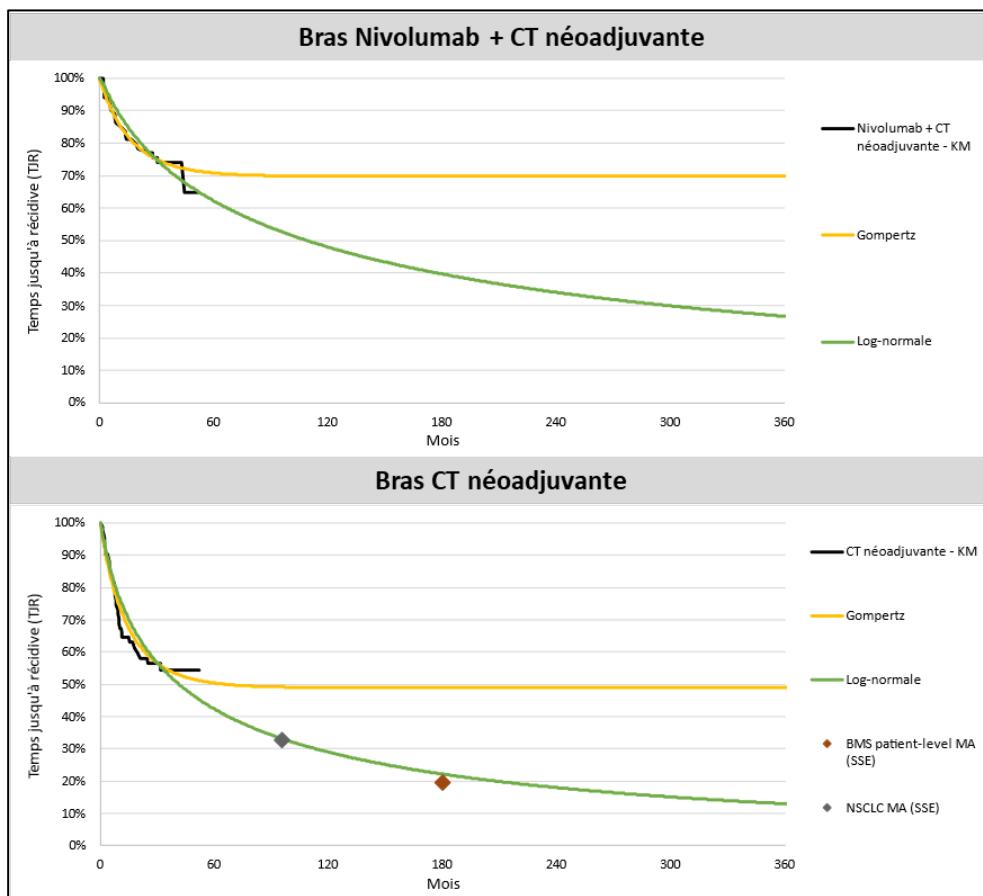


Figure 14 : Extrapolation à 30 ans du TJR des patients inclus dans les bras nivolumab + CT néoadjuvante et CT néoadjuvante de l'étude CheckMate-816 (population PD-L1 \geq 1%) et comparaison aux résultats des méta-analyses de BMS et du NSCLC - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024



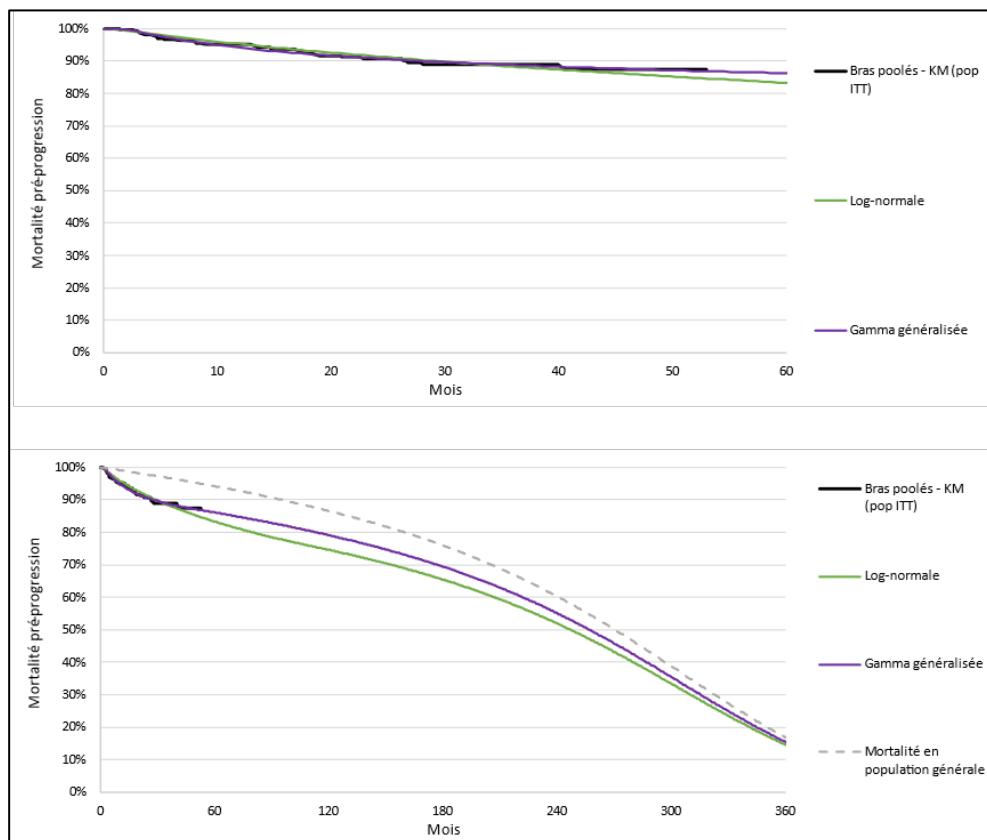
Mortalité pré-progression

Tableau 20. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de mortalité pré-progression en population ITT de l'étude CheckMate-816 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Distribution	AIC		BIC	
	Valeur	Rang	Valeur	Rang
Gamma généralisée	357,7	1	369,4	4
Log-normale	360,1	2	367,9	2
Gompertz	360,6	3	368,4	3
Exponentielle	361,6	4	365,5	1
Log-logistique	362,7	5	370,4	5
Weibull	363,1	6	370,8	6
Gamma	363,2	7	370,9	7

Note : la fonction Gamma généralisée est moins bien classée sur le critère BIC en raison du plus grand nombre de paramètres d'ajustement retenus par cette fonction d'extrapolation paramétrique (3 paramètres d'ajustement) par rapport aux six autres fonctions (2 paramètres d'ajustement). La fonction exponentielle est la mieux classée sur le critère BIC car elle présente un unique critère d'ajustement.

Figure 15 : Analyse graphique de l'ajustement des fonctions paramétriques Gamma généralisée, Log-normale à la mortalité pré-progression des patients de l'étude CheckMate-816 (population ITT) et extrapolation à 30 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024



Survie post-récidive

Survie post-récidive locorégionale

Tableau 21. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de survie post-récidive locorégionale en population ITT de l'étude CheckMate-816 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Distribution	AIC		BIC	
	Valeur	Rang	Valeur	Rang
Log-normale	336,4	1	341,1	2
Log-logistique	337,0	2	341,7	4
Exponentielle	337,7	3	340,0	1
Gamma généralisée	338,4	4	345,4	7
Gompertz	338,8	5	343,5	5
Gamma	339,5	6	344,1	2
Weibull	339,6	7	344,3	6

Note : la fonction exponentielle est la mieux classée sur le critère BIC car elle présente un unique critère d'ajustement.

Figure 16 : Analyse graphique des fonctions paramétriques Log-normale et Log-logistique ajustées à la survie post-récidive locorégionale des patients de l'étude CheckMate-816 (population ITT) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

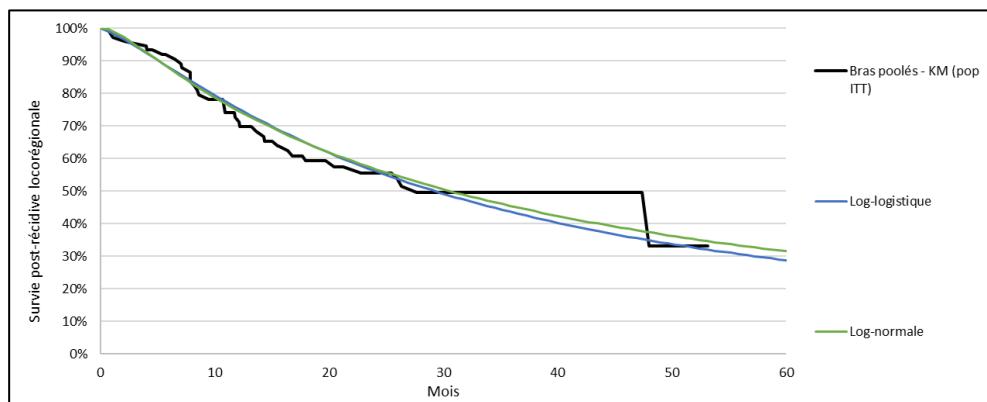
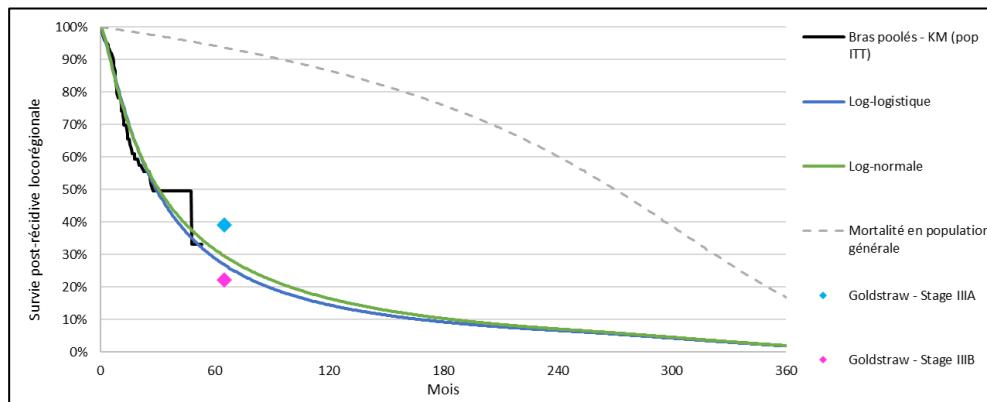


Figure 17 : Extrapulation à 30 ans (fonctions Log-normale et Log-logistique) de la survie post-récidive locorégionale des patients de l'étude CheckMate-816 (population ITT) et comparaison aux résultats de l'étude de Goldstraw *et al.* - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024



Survie post-récidive distante

Tableau 22. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de survie post-récidive distante en population ITT de l'étude CheckMate-816 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Distribution	AIC		BIC	
	Valeur	Rang	Valeur	Rang
Log-normale	623,4	1	629,2	1
Log-logistique	624,8	2	630,5	2
Gamma généralisée	625,2	3	633,8	5
Gompertz	627,3	4	633,0	4
Exponentielle	628,2	5	631,1	3
Weibull	630,1	6	635,9	6
Gamma	630,2	7	635,9	6

Figure 18 : Analyse graphique des fonctions paramétriques Log-normale et Log-logistique ajustées à la survie post-récidive distante des patients de l'étude CheckMate-816 (population ITT) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

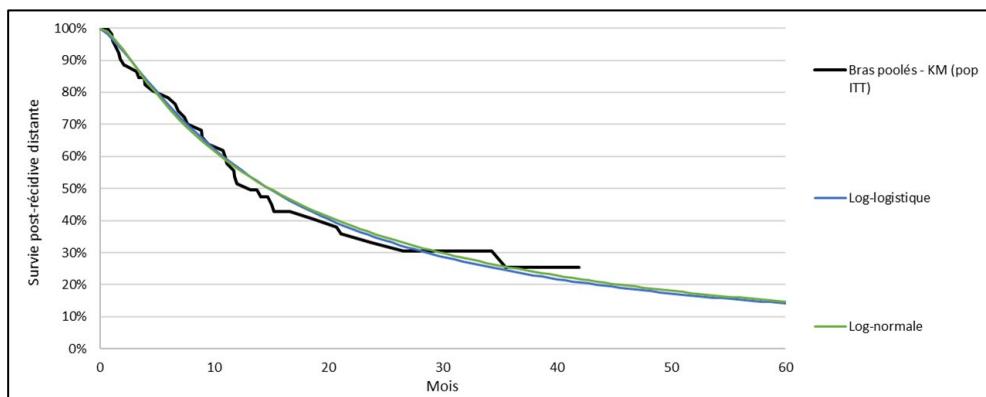
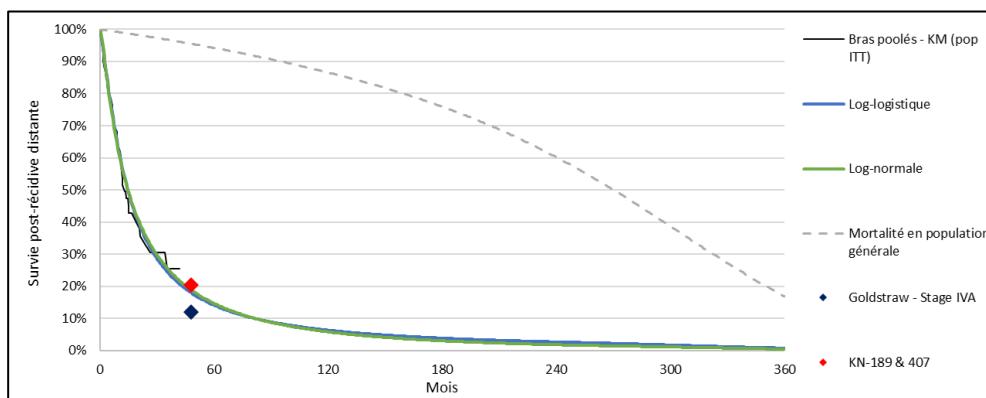


Figure 19 : Extrapolation à 30 ans (fonctions Log-normale et Log-logistique) de la survie post-récidive distante des patients de l'étude CheckMate-816 (population ITT) en comparaison des résultats de Goldstraw et al., KN-189 et KN-407 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024



4.3.4.3. Synthèse des principaux choix retenus pour renseigner les probabilités de transition du modèle

Tableau 23. Synthèse des principaux choix retenus pour renseigner les probabilités de transition du modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Choix de l'analyse de référence	Temps jusqu'à la récidive	Mortalité pré-progression	Survie post-récidive locorégionale	Survie post-récidive distante
Distribution retenue	Log-normale *	Gamma-généralisée	Log-normale	Log-normale
Population source	Population PD-L1 \geq 1%	Population ITT	Population ITT	Population ITT

* Seule probabilité de transition dépendante du bras de traitement dans le modèle (approche « jointly fitted »)

4.3.4.4. Traitements ultérieurs

Tableau 24. Taux de recours aux différentes stratégies thérapeutiques ultérieures post-récidive possibles selon les bras de traitement de l'étude CheckMate-816 et le type de récidive (population ITT) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Taux de recours (%)	Bras Nivolumab + CT néoadjuvante	Bras CT néoadjuvante
En cas de récidive locorégionale (N=95)		
Radiothérapie	26,3 %	26,3 %
Chirurgie	1,1 %	1,1 %

Traitement systémique	62,1 %	62,1 %
En cas de récidive distante (N=58)		
Radiothérapie	43,1 %	43,1 %
Chirurgie des métastases	15,5 %	15,5 %
Traitement systémique	58,6 %	58,6 %

Tableau 25. Distribution des traitements systémiques ultérieurs selon les bras de traitement de l'étude CheckMate-816 et le type de récidive (population ITT) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Distribution (%)	Bras Nivolumab + CT néoadjuvante	Bras CT néoadjuvante
En cas de récidive locorégionale (n=59)		
Immunothérapie ± CT	37,5 %	51,4 %
Pembrolizumab + (nab)paclitaxel + CT	16,7 %	23,3 %
Pembrolizumab + pemetrexed + CT	16,7 %	20,5 %
Durvalumab monothérapie	4,2 %	7,6 %
ITK	4,2 %	25,7 %
CT seule	58,3 %	22,9 %
En cas de récidive distante (n=34)		
Immunothérapie ± CT	25,0 %	73,1 %
Pembrolizumab + (nab)paclitaxel + CT	12,5 %	42,3 %
Pembrolizumab + pemetrexed + CT	12,5 %	30,8 %
ITK	37,5 %	7,7 %
CT seule	37,5 %	19,2 %

4.3.5. Estimation des probabilités d'occurrence associées aux événements intercurrents

4.3.5.1. Evènements indésirables

Tableau 26. Estimation de l'occurrence des EI de grades 1 à 4 dans les bras nivolumab + CT néoadjuvante et CT néoadjuvante - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

EI de grades 1 à 4	Bras Nivolumab + CT néoadjuvante					Bras CT néoadjuvante				
	N et % de patients avec un EI de grades 1-2	N et % de patients avec un EI de grades 3-4	Taux d'incidence (en PA)	Occurrence des EI de grade 1-2 (%)	Occurrence des EI de grade 3-4 (%)	N et % de patients avec un EI de grades 1-2	N et % de patients avec un EI de grades 3-4	Taux d'incidence (en PA)	Occurrence des EI de grade 1-2 (%)	Occurrence des EI de grade 3-4 (%)
Nausées	66 (37,5%)	1 (0,6%)	252,4	232,7%	3,5%	77 (43,8%)	2 (1,1%)	291,6	313,6%	8,1%
Constipation	59 (33,5%)	0 (0%)	222,5	183,4%	0,0%	55 (31,3%)	2 (1,1%)	213,1	163,7%	6,0%

Vomissements	17 (9,7%)	2 (1,1%)	73,3	17,4%	2,0%	21 (11,9%)	1 (0,6%)	70,1	20,6%	1,0%
Diarrhée	15 (8,5%)	1 (0,6%)	54,3	11,4%	0,8%	20 (11,4%)	4 (2,3%)	86,9	24,3%	4,9%
Fatigue	27 (15,3%)	2 (1,1%)	84,1	31,7%	2,3%	21 (11,9%)	1 (0,6%)	64,5	18,9%	0,9%
Malaise	25 (14,2%)	1 (0,6%)	86,8	30,3%	1,2%	24 (13,6%)	1 (0,6%)	120,6	40,4%	1,7%
Asthénie	14 (8,0%)	2 (1,1%)	51,6	10,1%	1,4%	18 (10,2%)	1 (0,6%)	58,9	14,8%	0,8%
Pyrexie	12 (6,8%)	0 (0%)	35,3	5,9%	0,0%	14 (8,0%)	0 (0%)	50,5	9,9%	0,0%
Douleur	5 (2,8%)	1 (0,6%)	16,3	1,1%	0,2%	11 (6,3%)	1 (0,6%)	33,7	5,2%	0,5%
Anémie	44 (25,0%)	7 (4,0%)	165,5	101,7%	16,2%	38 (21,6%)	9 (5,1%)	159,8	84,8%	20,1%
Neutropénie	13 (7,4%)	16 (9,1%)	103,1	18,7%	23,0%	10 (5,7%)	21 (11,9%)	112,2	15,7%	32,9%
Leucopénie	15 (8,5%)	1 (0,6%)	89,5	18,8%	1,3%	8 (4,5%)	3 (1,7%)	44,9	5,0%	1,9%
Diminution des neutrophiles	13 (7,4%)	13 (7,4%)	108,5	19,7%	19,7%	18 (10,2%)	19 (10,8%)	140,2	35,2%	37,2%
Augmentation de la créatinine	14 (8,0%)	0 (0%)	43,4	8,5%	0,0%	13 (7,4%)	0 (0%)	39,3	7,1%	0,0%
Diminution des plaquettes sanguines	10 (5,7%)	4 (2,3%)	48,8	6,8%	2,7%	10 (5,7%)	1 (0,6%)	53,3	7,4%	0,7%
Diminution des GB	10 (5,7%)	3 (1,7%)	48,8	6,8%	2,0%	13 (7,4%)	6 (3,4%)	64,5	11,7%	5,4%
Augmentation des ALAT	10 (5,7%)	0 (0%)	32,6	4,6%	0,0%	14 (8,0%)	1 (0,6%)	42,1	8,2%	0,6%
Augmentation des ASAT	1 (0,6%)	0 (0%)	5,4	0,1%	0,0%	11 (6,3%)	0 (0%)	36,5	5,6%	0,0%
Diminution de l'appétit	34 (19,3%)	2 (1,1%)	114	54,1%	3,2%	37 (21,0%)	4 (2,3%)	145,8	75,4%	8,1%
Hypomagnésémie	9 (5,1%)	1 (0,6%)	27,1	3,4%	0,4%	11 (6,3%)	0 (0%)	36,5	5,6%	0,0%
Rash	23 (13,1%)	1 (0,6%)	78,7	25,3%	1,1%	5 (2,8%)	0 (0%)	14	1,0%	0,0%

Alopécie	19 (10,8%)	0 (0%)	51,6	13,7%	0,0%	26 (14,8%)	0 (0%)	72,9	26,5%	0,0%
Prurit	9 (5,1%)	0 (0%)	24,4	3,1%	0,0%	4 (2,3%)	0 (0%)	11,2	0,6%	0,0%
Hoquet	18 (10,2%)	0 (0%)	78,7	19,8%	0,0%	26 (14,8%)	0 (0%)	101	36,7%	0,0%
Toux	14 (8,0%)	0 (0%)	38	7,4%	0,0%	15 (8,5%)	0 (0%)	47,7	10,0%	0,0%
Dyspnée	8 (4,5%)	0 (0%)	24,4	2,7%	0,0%	6 (3,4%)	1 (0,6%)	19,6	1,6%	0,3%
Neuropathie périphérique	11 (6,3%)	0 (0%)	32,6	5,0%	0,0%	1 (0,6%)	0 (0%)	2,8	0,0%	0,0%
Vertiges	7 (4,0%)	0 (0%)	19	1,9%	0,0%	4 (2,3%)	0 (0%)	22,4	1,3%	0,0%
Maux de tête	7 (4,0%)	0 (0%)	19	1,9%	0,0%	12 (6,8%)	0 (0%)	36,5	6,1%	0,0%
Arthralgie	10 (5,7%)	1 (0,6%)	38	5,3%	0,5%	7 (4,0%)	0 (0%)	22,4	2,2%	0,0%
Insomnie	11 (6,3%)	0 (0%)	32,6	5,0%	0,0%	10 (5,7%)	0 (0%)	28	3,9%	0,0%
Hyperthyroïdisme	4 (2,3%)	0 (0%)	10,9	0,6%	0,0%	0 (0%)	0 (0%)	0	0,0%	0,0%
Acouphènes	6 (3,4%)	0 (0%)	16,3	1,4%	0,0%	12 (6,8%)	0 (0%)	33,7	5,6%	0,0%

4.3.5.2. Arrêts de traitement

Tableau 27. Part des patients en arrêt de traitement néoadjuvant dans l'étude CheckMate-816 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Cycle de traitement	Part des patients ayant arrêté le traitement	
	Bras Nivolumab + CT néoadjuvante	Bras CT néoadjuvante
1er cycle de traitement	0%	0%
2 ^e cycle de traitement	2,3%	9,1%
3 ^e cycle de traitement	4,7%	12,3%

4.3.6. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation

Tableau 28. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Libellé	Hypothèse / Choix méthodologique	Justification / Référence	Analyses de sensibilité

Population simulée	Population française de patients adultes atteints de CBNPC de stade IB-IIIA et dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil ≥1%.	Adéquation avec la population d'AMM (à l'exception des stades IB) et la population de l'étude Check-Mate-816 sur le critère de stratification PD-L1. Il n'est pas attendu que la part marginale de patients avec une tumeur de stade IB dans l'étude pivot (5%) soit susceptible d'impacter les résultats de l'analyse.	Variation des caractéristiques des patients susceptibles d'impacter les résultats dans les analyses de sensibilité (âge, sexe-ratio, poids). Analyse en scénario retenant la distribution hommes-femmes de l'étude KBP-ESCAP (Scénario 13). Analyse en scénario excluant de la population simulée les patients avec une tumeur d'un autre stade que II-IIIA (7 ^e classification TNM) (Scénario 18).
Structure du modèle	Modèle semi-markovien et non-homogène par rapport au temps à 4 états simplifiés.	Modèle permettant d'intégrer les résultats de l'essai clinique sur le critère de jugement principal, de caractériser l'évolution à long-terme de la maladie selon le type de récidive et qui prend en compte le temps passé dans chaque état de santé (sans évènement, récidive locorégionale, récidive distante).	N/A
Horizon temporel	20 ans retenu en analyse de référence.	Justifié au regard de l'âge moyen de la population simulée et des résultats de survie moyens des patients. Horizon temporel permettant de capter la grande majorité des bénéfices cliniques et d'impact sur les coûts, tout en limitant l'incertitude au-delà.	Analyses en scénario à 10 ans, 15 ans, 25 ans et 35 ans (Scénario 7A, Scénario 7B, Scénario 7C et Scénario 7D).
Durée des cycles	3 semaines (21 jours).	Durée qui autorise une modélisation fine des évènements et en adéquation avec le schéma posologique du traitement néoadjuvant. Une correction de demi-cycle est appliquée.	N/A
Intégration des données cliniques	Modélisation du TJR de chaque bras de traitement à partir des résultats de l'étude CheckMate-816 (population exprimant PD-L1 au seuil ≥1%) extrapolé selon une fonction paramétrique Log-normale (approche « jointly fitted »)	Hypothèse de proportionnalité des risques entre les bras de traitement respectée et évolution du risque de récidive non monotone dans le temps. Sélection de la fonction paramétrique Log-normale sur la base de l'analyse des critères d'ajustement (AIC/BIC), de l'inspection visuelle et de la plausibilité clinique des extrapolations à long terme (données de SSE issues des méta-analyses de BMS et du NSCLC).	Analyse en scénario retenant la fonction paramétrique Gompertz (pseudo-guérison à 5 ans) afin d'extrapoler le TJR (Scénario 1).
	Modélisation de la mortalité pré-progression à partir des résultats poolés de l'étude	Sélection de la fonction paramétrique Gamma généralisée sur la base de l'analyse des critères	Analyse en scénario retenant la fonction paramétrique Log-logistique afin d'extrapoler la

	<p>CheckMate-816 (population ITT) extrapolée selon une fonction paramétrique Gamma généralisée, ajustée par la mortalité en population générale en France.</p>	d'ajustement (AIC/BIC), de l'inspection visuelle et de la plausibilité clinique.	<p>mortalité pré-progression (Scénario 2).</p> <p>Analyse en scénario retenant les résultats poolés de l'étude CheckMate-816 (population PD-L1≥1%) (Scénario 5A et Scénario 5B).</p>
	<p>Distribution des types de premières récidives (locorégionale et distante) identique dans les deux bras.</p>	Résultats de l'étude CheckMate-816 en population PD-L1≥1% pour l'ensemble des patients, en ligne à la modélisation du TJR.	<p>Variation de la distribution relative des types de récidives dans les analyses de sensibilité.</p> <p>Analyses en scénario considérant la distribution des types de récidive locorégionale ou distante par bras de traitement (Scénario 14A) ou des hypothèses de distribution alternatives (Scénario 14B et Scénario 14C).</p>
	<p>Modélisation de la survie post-récidive locorégionale à partir des résultats poolés de l'étude CheckMate-816 (population ITT) extrapolée selon une fonction paramétrique Log-normale, ajustée par la mortalité en population générale en France.</p>	Sélection de la fonction paramétrique Log-normale sur la base de l'analyse des critères d'ajustement (AIC/BIC), de l'inspection visuelle et de la plausibilité clinique des résultats (données de Goldstraw <i>et al.</i>).	<p>Analyse en scénario retenant la fonction paramétrique Log-logistique afin d'extrapoler la survie post-récidive locorégionale (Scénario 3).</p> <p>Analyse en scénario retenant les résultats poolés de l'étude CheckMate-816 (population PD-L1≥1%) (Scénario 5A et Scénario 5C).</p>
	<p>Modélisation de la survie post-récidive distante à partir des résultats poolés de l'étude CheckMate-816 (population ITT) extrapolée selon une fonction paramétrique Log-normale, ajustée par la mortalité en population générale en France.</p>	Sélection de la fonction paramétrique Log-normale sur la base de l'analyse des critères d'ajustement (AIC/BIC), de l'inspection visuelle et de la plausibilité clinique des résultats (données de Goldstraw <i>et al.</i> , Keynote-189 et Keynote-407).	<p>Analyse en scénario retenant la fonction paramétrique Log-logistique afin d'extrapoler la survie post-récidive distante (Scénario 4).</p> <p>Analyse en scénario retenant les résultats poolés de l'étude CheckMate-816 (population PD-L1≥1%) (Scénario 5A et Scénario 5D).</p>
Effet traitement	<p>Effet traitement de nivolumab capturé dans la modélisation du TJR qui repose sur une analyse de survie restreinte « jointly fitted » de type « accelerated failure time (AFT) ».</p>	Hypothèse cohérente au regard des résultats d'efficacité de nivolumab sur le TJR, dérivé de la SSE (critère de jugement principal de l'essai clinique), et de la durée conséquente de suivi de l'étude clinique (environ 5 ans).	<p>Analyses en scénario testant une perte progressive ou immédiate de l'effet traitement (Scénario 6A, Scénario 6B et Scénario 6C).</p>
Traitements ultérieurs	<p>Traitements ultérieurs adjuvants ou d'entretien</p> <p>Taux de recours aux stratégies thérapeutiques ultérieures adjuvantes ou d'entretien</p>	<p>Résultats de l'étude CheckMate-816 cohérents avec le critère d'efficacité principal de l'essai (pCR) : taux plus élevé de réponse pathologique complète chez les patients du</p>	<p>Variation dans les analyses de sensibilité.</p> <p>Analyses en scénario considérant le même taux de recours aux traitements adjuvants ou</p>

	(traitement systémique ; radiothérapie) avec distinction du bras de traitement selon les résultats de l'étude CheckMate-816.	bras nivolumab (33% de pCR pour les patients sous nivolumab contre 2% chez les patients sous CT néoadjuvante seule dans la population exprimant PD-L1 \geq 1%).	d'entretien et la même distribution des régimes de CT adjuvante ou d'entretien dans les deux bras (Scénario 17).
	Traitements ultérieurs post-récidive Taux de recours aux stratégies thérapeutiques ultérieures post-récidive (traitement systémique ; radiothérapie ; chirurgie) sans distinction du bras de traitement selon les résultats de l'étude CheckMate-816 et distribution des types de traitements systémiques ultérieurs post-récidive par bras de traitement, estimés à partir de l'étude CheckMate-816 (population ITT).	Résultats de l'étude ChekMate-816 cohérents avec les recommandations de prise en charge AuRA, la population modélisée, ainsi que les indications et périmètres de remboursement des traitements en France.	Analyse en scénario simulant la distribution des traitements systémiques ultérieurs post-récidive du bras CT néoadjuvante pour le bras nivolumab + CT néoadjuvante avec l'application d'une règle de restriction totale à l'immunothérapie pour les patients sous nivolumab en néoadjuvant (Scénario 9A). Analyse en scénario simulant la distribution des traitements systémiques ultérieurs post-récidive du bras CT néoadjuvante pour le bras nivolumab + CT néoadjuvante (Scénario 9C).
Événements indésirables	Modélisation des EI, toutes causes confondues, de grade 1-4 survenus chez \geq 5% des patients à partir des résultats de l'essai clinique en population ITT.	Non restriction aux EI liés aux traitements en raison de l'indication étudiée et de l'interaction potentielle entre les caractéristiques de la chirurgie et la survenue des EI.	Analyse en scénario retenant les EI de grades 1 à 4 liés au traitement néoadjuvant reçu par les patients (Scénario 10A). Analyse en scénario ne prenant pas en compte les EI de grades 1 à 4 dans les deux bras de traitement (Scénarios 10D et 10E).
Arrêts de traitement	Prise en compte d'une durée de traitement néoadjuvant de 3 cycles de 3 semaines et de la part des patients en arrêts de traitement. Prise en compte d'une durée de traitement adjuvant de 4 cycles de 3 semaines. Modélisation des durées de traitements systémiques ultérieurs post-récidive à partir des médianes de survie sans progression associées.	Cohérent avec les recommandations de prise en charge et les RCP des produits.	Variation des durées de traitement dans les analyses de sensibilité. Modélisation des durées de traitements systémiques ultérieurs post-récidive de type immunothérapie à partir des moyennes de survie sans progressions associées (Scénario 9B). Analyse en scénario sans prise en compte des arrêts de traitement néoadjuvant (Scénario 15A). Analyse en scénario où 100% des patients reçoivent les deux premiers cycles de traitement néoadjuvant et 0% ne reçoit le

4.4. Identification, mesure et valorisation des utilités

4.4.1. Sources de données

4.4.1.1. Valeurs des scores d'utilité

Figure 20 : Schéma d'administration du questionnaire EQ-5D-3L dans l'étude CheckMate-816 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

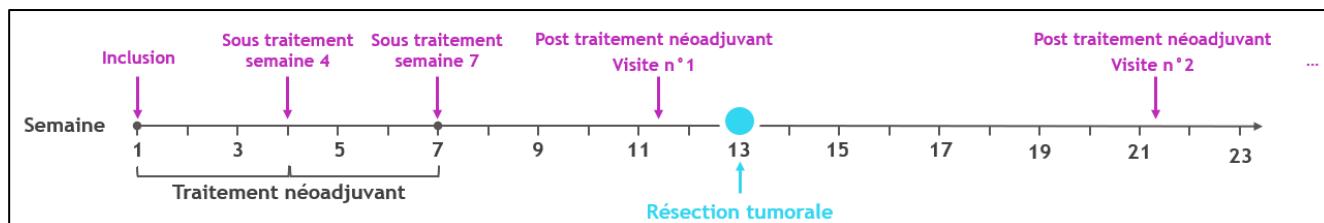


Tableau 29. Taux de remplissage du questionnaire EQ-5D-3L dans l'étude CheckMate-816 (population ITT, gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

	Bras Nivolumab + CT néoadjuvante	Bras CT néoadjuvante
A l'inclusion	169 / 179 (94,4%)	171 / 179 (95,5%)
Sous traitement – Semaine 4	168 / 174 (96,6%)	159 / 166 (95,8%)
Sous traitement – Semaine 7	153 / 167 (91,6%)	145 / 154 (94,2%)
Post-traitement néoadjuvant – Visite n°1	156 / 176 (88,6%)	146 / 174 (83,9%)
Post-traitement néoadjuvant – Visite n°2	134 / 165 (81,2%)	133 / 168 (79,2%)
Traitement adjuvant – Cycle 1	25 / 27 (92,6%)	43 / 44 (97,7%)
Traitement adjuvant – Cycle 2	19 / 20 (95,0%)	28 / 30 (93,3%)
Traitement adjuvant – Cycle 3	10 / 11 (90,9%)	18 / 18 (100,0%)
Traitement adjuvant – Cycle 4	6 / 6 (100,0%)	8 / 8 (100,0%)
Suivi – Visite 1	130 / 164 (79,3%)	133 / 164 (81,1%)
Suivi – Visite 2	134 / 159 (84,3%)	130 / 160 (81,3%)
Suivi – Visite 3	123 / 153 (80,4%)	122 / 152 (80,3%)
Suivi – Visite 4	126 / 148 (85,1%)	114 / 137 (83,2%)
Suivi – Visite 5	126 / 146 (86,3%)	104 / 121 (86,0%)
Suivi – Visite 6	115 / 137 (83,9%)	89 / 110 (80,9%)
Suivi – Visite 7	109 / 132 (82,6%)	82 / 105 (78,1%)
Suivi – Visite 8	71 / 87 (81,6%)	48 / 70 (68,6%)
Suivi – Visite 9	31 / 39 (79,5%)	25 / 36 (69,4%)
Suivi – Visite 10	12 / 14 (85,7%)	7 / 11 (63,6%)
Suivi – Visite 11	1 / 1 (100,0%)	2 / 2 (100,0%)

Tableau 30. Critères d'ajustement du modèle statistique de l'utilité retenu - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Modèle	Sans traitement				Avec traitement				Test statistique		
	# Paramètres	AIC	BIC	-2*logL	# Paramètres	AIC	BIC	-2*logL	Chi2	Degrés de liberté	p-vale
Modèle retenu (pré/post progression et type de récidive)	2	-2319	-2299	-2329	4	-2313	-2282	-2329	0,40	3	0,940

4.4.1.2. Valeurs des désutilités

Tableau 31. Sources de données utilisées pour les désutilités liées aux EI - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Auteur	Pathologie
Nafees 2008 (29)	CBNPC métastatique
Swinburn 2010 (30)	Carcinome rénale métastatique
Lloyd 2006 (31)	Cancer du sein métastatique
Doyle 2008 (32)	CBNPC avancé

4.4.2. Intégration dans le modèle

4.4.2.1. Utilités dérivées de l'étude CheckMate-816

Tableau 32. Valeurs d'utilité par état de santé estimées à partir du MMRM et des réponses au questionnaire EQ-5D-3L dans l'étude CheckMate-816 (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Etat de santé du modèle	Bras Nivolumab + CT néoadjuvante Valeur d'utilité (IC95%)	Bras CT néoadjuvante Valeur d'utilité (IC95%)	
		Bras CT néoadjuvante	Valeur d'utilité (IC95%)
Etat « SE »	0,878 (0,862 - 0,894)		
Etat « RL »	0,809 (0,783 - 0,836)		
Etat « RD »	0,695 (0,661 - 0,729)		

4.4.2.2. Désutilités liées aux EI

Tableau 33. Données de désutilités liées aux EI de grade 3-4 modélisés - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

El de grade 3-4 modélisé	Désutilité	Durée (jours)	Sources et hypothèses
Nausées	-0,152	19	Nafees 2008, Swinburn 2010 & Avis d'efficience OPDIVO
Constipation	-0,115	19	Avis d'efficience XOSPATA & OPDIVO
Vomissements	-0,076	19	Lloyd 2006 et Nafees 2008 & OPDIVO
Diarrhée	-0,137	19	Nafees 2008, Swinburn 2010, Lloyd 2006 & Avis d'efficience OPDIVO

Fatigue	-0,131	108	Lloyd 2006, Nafees 2008, Swinburn 2010 & Avis d'efficience OPDIVO
Malaise	-0,131	108	Hypothèse (similaire à la fatigue)
Asthénie	-0,131	108	Hypothèse (similaire à la fatigue)
Douleur	-0,069	42	Doyle 2008 & hypothèse (moyenne des durées)
Anémie	-0,119	28	Swinburn 2010 & Avis d'efficience OPDIVO
Neutropénie	-0,090	24	Nafees 2008 & Avis d'efficience OPDIVO
Leucopénie	0,000	24	Hypothèse (désutilité supposée nulle)
Diminution des neutrophiles	0,000	24	Hypothèse (désutilité supposée nulle)
Diminution des plaquettes sanguines	0,000	24	Hypothèse (désutilité supposée nulle)
Diminution des GB	0,000	24	Hypothèse (désutilité supposée nulle)
Augmentation des ALAT	0,000	24	Hypothèse (désutilité supposée nulle)
Diminution de l'appétit	-0,131	19	Hypothèse (durée similaire à des nausées)
Hypomagnésémie	0,000	24	Hypothèse (désutilité supposée nulle)
Rash	-0,032	84	Nafees 2008 & Avis d'efficience OPDIVO
Dyspnée	-0,050	42	Doyle 2008 & hypothèse (moyenne des durées)
Arthralgie	-0,069	42	Doyle 2008 & hypothèse (moyenne des durées)

Tableau 34. Désutilité moyenne annuelle associée aux EI de grade3-4 appliquée par bras de traitement - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

	Bras Nivolumab + CT néoadjuvante	Bras CT néoadjuvante
Désutilité moyenne annuelle associée aux EI de grade 3-4	-0,00555	-0,00709

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

Tableau 35. Synthèse des hypothèses et choix de mesure et de valorisation des utilités - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Libellé	Hypothèse / Choix méthodologique	Justification / Référence	Analyses de sensibilité
Scores d'utilité associés aux états du modèle	Indépendants du traitement néoadjuvant reçu par les patients.	Données d'utilité, issues de l'étude CheckMate-816 recueillies à partir des questionnaires EQ-5D-3L, estimées pour chaque état de santé à partir d'un MMRM. Ajustement des utilités produites par le MMRM par l'âge en population générale en France.	Variation des valeurs d'utilité dans les analyses de sensibilité. Utilisation des scores d'utilités dépendants du bras de traitement (Scénario 11A). Analyses en scénario complémentaires retenant les estimations basses et hautes des utilités par le MMRM (Scénario 11B et Scénario 11C).

			Analyse en scénario tenant compte des données manquantes d'ED-5D-3L (Scénario 11D). Analyse en scénario incluant l'ensemble des covariables d'intérêt dans le MMRM (Scénario 11E).
Désutilités associées aux EI	Désutilités liées au EI issues de la littérature dans des populations de patients ayant une atteinte cancéreuse (CBNPC ou autre).	Aucune donnée spécifique relative aux désutilités liées aux EI n'a été mesurée dans l'étude CheckMate-816.	Variation des désutilités liées aux EI dans les analyses de sensibilité. Absence de prise en compte des désutilités liées aux EI, afin d'éviter le double-compagnage (Scénario 11A). Absence de prise en compte des désutilités liées aux EI dans les deux bras nivolumab + CT néoadjuvante et CT néoadjuvante (Scénario 10B). Absence de prise en compte des désutilités liées aux EI dans le bras CT néoadjuvante (Scénario 10C).

4.5. Identification, mesure et valorisation des coûts

4.5.1. Synthèse des coûts par cycle du modèle

Tableau 36. Résumé des ressources consommées et coûts unitaires ou par cycle en analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Ressource	Volume / Fréquence	Coût unitaire ou par cycle	Sources
Coûts d'acquisition			
Nivolumab + CT néoadjuvante	Toutes les 3 semaines (1 cycle) durant 3 cycles	3 997 € par cycle	RCP ; PPTTC ; CheckMate-816
CT néoadjuvante		209 € par cycle	
Coûts d'administration			
Chimiothérapie néoadjuvante en séances (+ coût de transport)	Toutes les 3 semaines (1 cycle) durant 3 cycles ; associé à chaque administration de nivolumab + CT néoadjuvante ou CT néoadjuvante	736 € par cycle (bras Nivolumab + CT néoadjuvante) 727 € par cycle (bras CT néoadjuvante)	Recommandations AuRA ; ENCC ; tarifs de l'Assurance Maladie ; CheckMate-816
Coûts de la chirurgie initiale			
Séjour hospitalier (+ coût de transport) associé à une lobectomie, ou un bilobectomie ou une pneumonectomie	Appliqué une fois après le traitement néoadjuvant	10 624 € (bras Nivolumab + CT néoadjuvante) 9 810 € (bras CT néoadjuvante)	Recommandations AuRA ; Etude BRONTES ; CheckMate-816

Coûts de traitement ultérieurs adjuvant ou d'entretien			
Chimiothérapie adjuvante ou d'entretien en séances ou radiothérapie adjuvante ou d'entretien en séances (+ coût de transport)	Appliqué une fois après la chirurgie initiale	1 027 € (bras Nivolumab + CT néoadjuvante)	Recommandations AuRA ; ENCC ; tarifs de l'Assurance Maladie ; Check-Mate-816
		2 721 € (bras CT néoadjuvante)	
Coûts de suivi			
Consultation médecin généraliste	Appliqué selon l'état de santé des patients (sans événement ou avec une récidive)	25 €	Recommandations AuRA ; tarifs de l'Assurance Maladie ; CCAM ; NABM
Consultation oncologue		33 €	
Consultation radiothérapeute		43 €	
Consultation chirurgien		121 €	
Consultation radiologue		34 €	
Consultation anatomopathologiste		31 €	
Scanner thoracique		25 €	
IRM		69 €	
PET Scan		90 €	
Examen immunohistochimique		112 €	
PCR/NGS		883 €	
Hémogramme		6 €	
Ionogramme		5 €	
Evaluation de la fonction hépatique		2 €	
Evaluation de la fonction rénale		2 €	
Bilan d'hémostase		11 €	
Forfait de prélèvement		10 €	
Coûts des traitements ultérieurs post-récidive			
Traitements systémiques (CT, immunothérapies ou ITK) (+ coût de transport)	Appliqués aux patients ayant une récidive locorégionale	22 797 € (bras Nivolumab + CT néoadjuvante) et 34 628 € (bras CT néoadjuvante) *	RCP ; PPTTC ; ENCC ; tarifs de l'Assurance Maladie ; CheckMate-816
Radiothérapie (+ coût de transport)		2 830 € (deux bras)	
Chirurgie (+ coût de transport)		156 € (deux bras)	
Traitements systémiques (chimiothérapie, immunothérapies ou ITK) (+ coût de transport)	Appliqués aux patients ayant une récidive distante	20 420 € (bras Nivolumab + CT néoadjuvante) et 41 675 € (bras CT néoadjuvante) *	
Radiothérapie (+ coût de transport)		773 € (deux bras)	
Chirurgie (+ coût de transport)		1 430 € (deux bras)	

Coûts de prise en charge des EI					
EI de grades 1-4 (+ coût de transport)		Appliqué une fois aux patients au début de la simulation		ENCC ; tarifs de l'Assurance Maladie ; Chouaïd et al. ; Mickisch et al. ; CheckMate-816	
		4 769 € (bras Nivolumab + CT néoadjuvante)			
Coûts des soins de fin de vie					
Soins palliatifs (+ coût de transport)	Appliqué une fois aux patients qui décèdent	4 977 €		ENCC (MCO, SSR, HAD) ; tarifs de l'Assurance Maladie	

* La prise en charge d'une première récidive locorégionale par traitement systémique est plus couteuse que pour une première récidive distante. Ceci s'explique par le design de l'étude pivot qui identifie la nature de la première récidive. Il est attendu que certains patients avec une première récidive locorégionale évoluent rapidement vers une récidive distante et accumulent ainsi davantage de traitements systémiques ultérieurs post-récidive.

4.5.2. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts

Tableau 37. Synthèse des hypothèses et choix de mesure et de valorisation des coûts - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Libellé	Hypothèse / Choix méthodologique	Justification / Référence	Analyse de sensibilité
Nature des données cliniques	Les paramètres relatifs à la mesure des coûts sont estimés à partir des résultats de l'étude CheckMate-816 en population ITT.	Contexte de restriction récente de l'AMM à la population de patients exprimant PD-L1 au seuil $\geq 1\%$. Il n'est pas attendu sur le plan médical et biologique que ceux-ci diffèrent dans la population PD-L1 $\geq 1\%$.	Variation des paramètres dans les analyses de sensibilité.
Coût de la chirurgie initiale	Estimé à partir de l'étude BRONTES. Taux de recours à la chirurgie et distribution des types de chirurgie estimés à partir des résultats de l'étude CheckMate-816 en population ITT.	Etude PMSI reflétant fidèlement le coût de prise en charge hospitalier associée à la chirurgie initiale. Impact du traitement néoadjuvant sur le recours à la chirurgie à partir des résultats de l'essai clinique.	Variation dans les analyses de sensibilité. Analyse en scénario considérant le même taux de recours à chirurgie et la même distribution des types de chirurgie dans les deux bras (Scénario 16).
Coût des traitements adjuvants ou d'entretien	Taux de recours au traitements adjuvants ou d'entretien et distribution des régimes de CT adjuvante ou d'entretien estimés à partir des résultats de l'étude CheckMate-816 en population ITT.	Impact du traitement néoadjuvant sur le recours aux traitements adjuvants ou d'entretien à partir des résultats de l'essai clinique.	Variation dans les analyses de sensibilité. Analyse en scénario considérant le même taux de recours au traitements adjuvants ou d'entretien et la même distribution des régimes de CT adjuvante ou d'entretien dans les deux bras (Scénario 17).

Coûts de suivi	Fréquence des consultations et examens déterminé à partir des recommandations AuRA.	Dernières recommandations en vigueur en France.	Variation dans les analyses de sensibilité.
Prix de nivolumab	Déterminé à partir du PPTC en vigueur, listé en sus.	Prix actuel.	PPTC de nivolumab alternatifs testés en analyse en scénario (Scénario 8).
Coûts des EI	Estimés à partir des données de la littérature et des données de l'ENC et de l'Assurance Maladie.	Conforme aux recommandations en vigueur en France.	Absence de prise en compte des coûts associés aux EI (Scénario 10E).

4.6. Validation du modèle

4.6.1. Validité interne

Tableau 38. Comparaison du TJR modélisé et observé dans l'étude CheckMate-816 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Bras		6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	30 mois	36 mois
Nivolumab + CT néoadjuvante	TJR modélisé (Log-normale)	93%	87%	83%	78%	75%	72%
	TJR observé (KM)	90%	85%	81%	77%	76%	74%
CT néoadjuvante	TJR modélisé (Log-normale)	84%	74%	67%	61%	57%	53%
	TJR observé (KM)	83%	65%	62%	58%	56%	54%

Tableau 39. Comparaison de la mortalité pré-progression modélisée et observée dans l'étude CheckMate-816 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Bras		6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	30 mois	36 mois
Nivolumab + CT néoadjuvante et CT néoadjuvante	Mortalité pré-progression modélisée (Gamma généralisée)	97%	94%	92%	91%	90%	89%
	Mortalité pré-progression observée (KM)	97%	95%	93%	91%	89%	89%

Tableau 40. Comparaison de la survie post-récidive locorégionale modélisée et observée dans l'étude CheckMate-816 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Bras		6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	30 mois	36 mois
Nivolumab + CT néoadjuvante et CT néoadjuvante	Survie post-récidive locorégionale modélisée (Log-normale)	87%	75%	65%	57%	50%	45%
	Survie post-récidive locorégionale observée (KM)	92%	72%	59%	56%	50%	50%

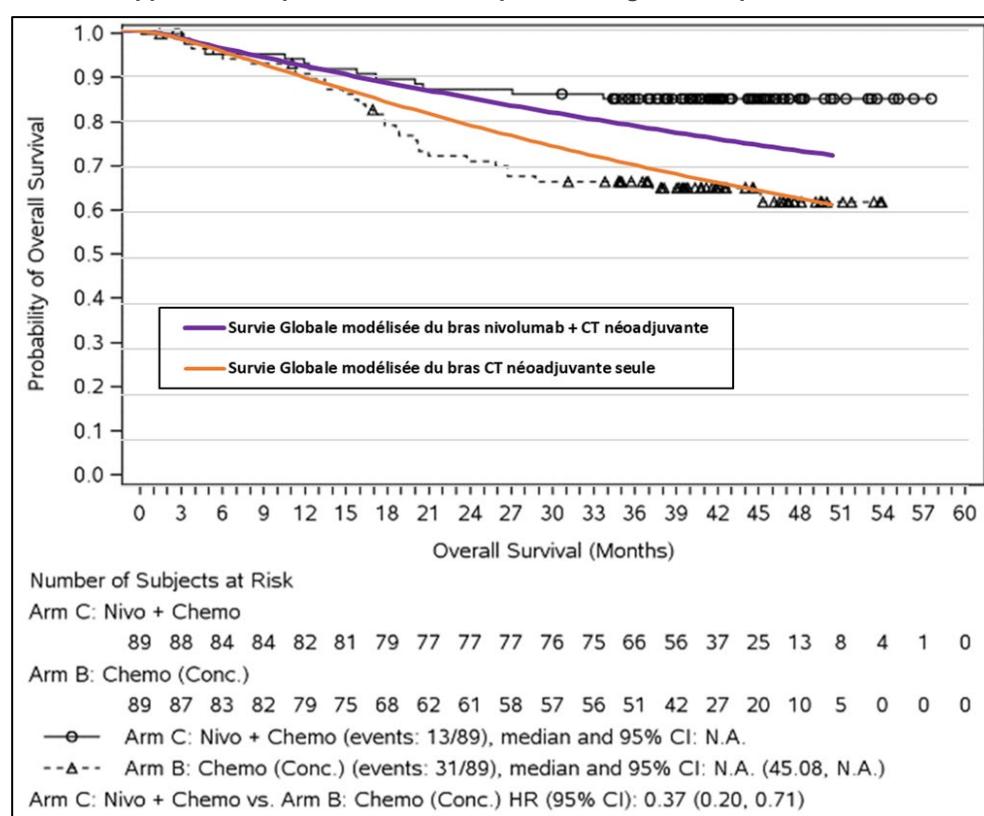
Tableau 41. Comparaison de la survie post-récidive distante modélisée et observée dans l'étude CheckMate-816 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Bras		6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	30 mois	36 mois
Nivolumab + CT néoadjuvante et CT néoadjuvante	Survie post-récidive distante modélisée (Log-normale)	74%	56%	44%	36%	30%	25%
	Survie post-récidive distante observée (KM)	78%	52%	41%	33%	31%	25%

Tableau 42. Comparaison de la SG modélisée et observée dans l'étude CheckMate-816 (gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Bras		6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	30 mois	36 mois
Nivolumab + CT néoadjuvante	SG modélisée	97%	93%	89%	86%	82%	79%
	SG observée (KM)	95%	93%	90%	87%	86%	85%
CT néoadjuvante	SG modélisée	97%	91%	85%	80%	75%	71%
	SG observée (KM)	95%	90%	79%	72%	68%	66%

Figure 21 : Comparaison de la SG modélisée et observée dans l'étude CheckMate-816 (gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024



4.6.2. Validité externe

Tableau 43. Comparaison pour le bras CT néoadjuvante du TJR modélisé, de la SSE modélisée et de la SSE des patients de l'étude BRONTES (validation externe) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	Médiane

TJR modélisé *	74%	61%	53%	47%	42%	40 mois
SSE modélisée**	70%	56%	47%	41%	37%	32 mois
SSE observée dans l'étude BRONTES	66%	50%	42%	37%	33%	24 mois

*le TJR modélisé (ne tenant pas compte des évènements de type : mortalité pré-progression) est directement utilisé dans le modèle

** la SSE modélisée (calculée à chaque cycle comme [1- probabilité de sortir de l'état « SE »]) n'est pas utilisée dans le modèle. Elle a été reconstituée uniquement pour l'exercice de validation externe du modèle.

Figure 22 : Comparaison pour le bras CT néoadjuvante des courbes de TJR modélisé, de SSE modélisée et de SSE des patients de l'étude BRONTES (validation externe) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

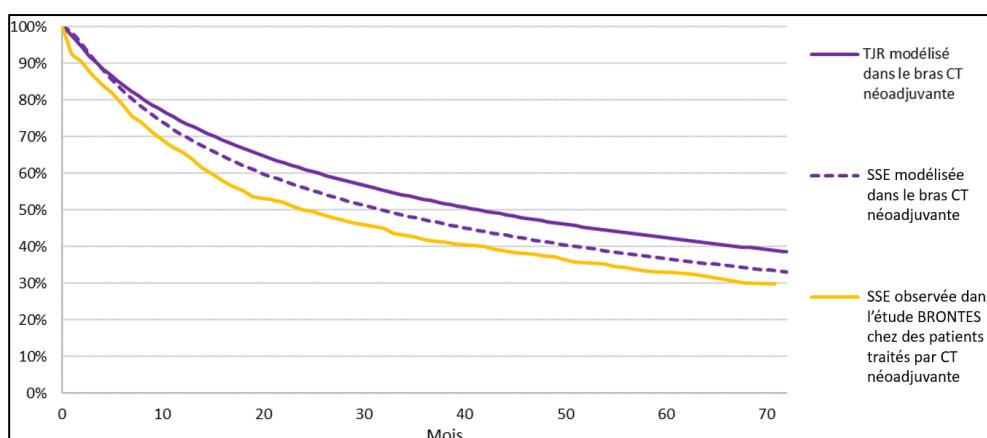
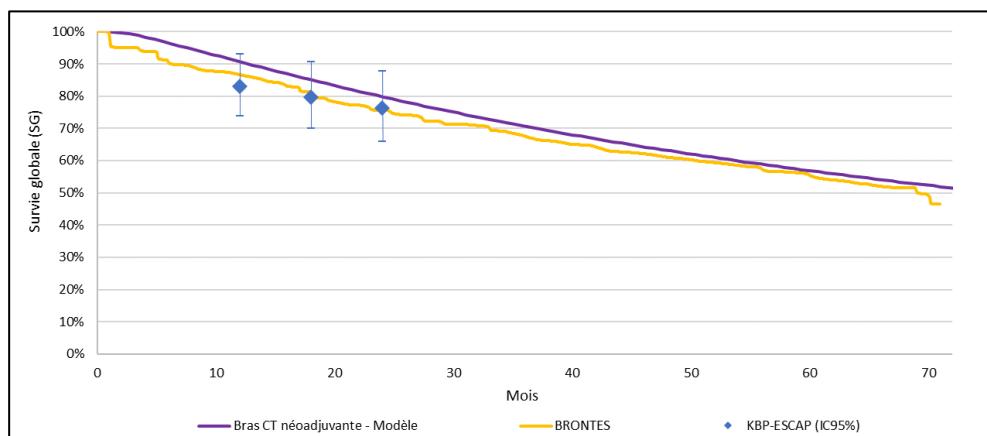


Tableau 44. Comparaison entre la SG modélisée du bras CT néoadjuvante et la SG des patients de l'étude BRONTES et la SG des patients de la cohorte KBP-ESCAP (validation externe) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans
SG modélisée du bras CT néoadjuvante	91%	80%	71%	63%	57%	51%
SG observée dans l'étude BRONTES	86% [83 - 88]	75% [71 - 78]	67% [63 - 70]	60% [56 - 64]	54% [50 - 58]	46% [37 - 54]
SG observée dans l'étude KBP-ESCAP	83% [74 - 93]	76% [66 - 88]	N/A	N/A	N/A	N/A

Figure 23 : Comparaison de la SG modélisée du bras CT néoadjuvante à la SG des patients de l'étude BRONTES et de l'étude KBP-ESCAP (validation externe) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024



4.7. Analyse de l'incertitude

4.7.1. Analyses de sensibilité déterministes (ASD) et probabilistes (ASP)

Tableau 45. Variations et distributions associées aux paramètres dans les analyses de sensibilité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Paramètre	Valeur de référence	Valeur basse (ASD)	Valeur haute (ASD)	Distribution ASD	Distribution ASP
Âge moyen (années)	63,8	63,0	64,6	IC95%	Normale
Poids moyen (kg)	68,9	67,4	70,3	IC95%	Normale
Surface corporelle moyenne (m2)	1,83	1,81	1,85	IC95%	Normale
TJR - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante - Fonction Log-normale (log de la moyenne)	3,7258	3,5728	3,8787	IC95%	Cholesky
TJR - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante - Fonction Log-normale (log de l'écart-type)	0,6514	0,6231	0,6798	IC95%	Cholesky
TJR - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante - Fonction Log-normale (effet traitement)	0,9662	1,0695	0,8630	IC95%	Cholesky
TJR - Bras CT néoadjuvante - Fonction Log-normale (log de la moyenne)	3,7258	3,5728	3,8787	IC95%	Cholesky
TJR - Bras CT néoadjuvante - Fonction Log-normale (log de l'écart-type)	0,6514	0,6231	0,6798	IC95%	Cholesky
Part des patients avec une récidive locorégionale - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	61,0	48,8	73,2	± 20%	Beta
Part des patients avec une récidive locorégionale - Bras CT néoadjuvante (%)	61,0	48,8	73,2	± 20%	Beta
Mortalité pré-progression - Fonction Gamma généralisée (mu)	3,5664	-0,0981	7,2310	IC95%	Cholesky
Mortalité pré-progression - Fonction Gamma généralisée (sigma)	1,2974	0,8866	1,7083	IC95%	Cholesky
Mortalité pré-progression - Fonction Gamma généralisée (Q)	-4,6866	-11,0893	1,7161	IC95%	Cholesky
Survie post-récidive locorégionale - Fonction Log-normale (log de la moyenne)	3,4218	3,3378	3,5058	IC95%	Cholesky
Survie post-récidive locorégionale - Fonction Log-normale (log de l'écart-type)	0,3373	0,3122	0,3624	IC95%	Cholesky
Survie post-récidive distante - Fonction Log-normale (log de la moyenne)	2,6976	2,6168	2,7784	IC95%	Cholesky

Survie post-récidive distante - Fonction Log-normale (log de l'écart-type)	0,2870	0,2743	0,2996	IC95%	Cholesky
Part des patients ne recevant pas le 1^{er} cycle de traitement néoadjuvant - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	0,0	0,0	0,0	± 20%	Beta
Part des patients ne recevant pas le 2^e cycle de traitement néoadjuvant - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	2,3	1,8	2,7	± 20%	Beta
Part des patients ne recevant pas le 3^e cycle de traitement néoadjuvant - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	4,7	3,7	5,6	± 20%	Beta
Part des patients ne recevant pas le 1^{er} cycle de traitement néoadjuvant - Bras CT néoadjuvante (%)	0,0	0,0	0,0	± 20%	Beta
Part des patients ne recevant pas le 2^e cycle de traitement néoadjuvant - Bras CT néoadjuvante (%)	9,1	7,3	10,9	± 20%	Beta
Part des patients ne recevant pas le 3^e cycle de traitement néoadjuvant - Bras CT néoadjuvante (%)	12,3	9,8	14,8	± 20%	Beta
Part des patients recevant un traitement systémique adjuvant ou d'entretien - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	11,4	9,1	13,7	± 20%	Beta
Part des patients recevant un traitement systémique adjuvant ou d'entretien - Bras CT néoadjuvante (%)	29,2	23,4	35,0	± 20%	Beta
Part des patients recevant une radiothérapie adjuvante ou d'entretien - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	5,7	4,6	6,8	± 20%	Beta
Part des patients recevant une radiothérapie adjuvante ou d'entretien - Bras CT néoadjuvante (%)	14,6	11,7	17,5	± 20%	Beta
Part des patients recevant un traitement systémique en cas de récidive locorégionale - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	62,1	49,7	74,5	± 20%	Beta
Part des patients recevant un traitement systémique en cas de récidive locorégionale - Bras CT néoadjuvante (%)	62,1	49,7	74,5	± 20%	Beta
Part des patients recevant une radiothérapie en cas de récidive locorégionale - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	26,3	21,1	31,6	± 20%	Beta

Part des patients recevant une radiothérapie en cas de récidive locorégionale - Bras CT néoadjuvante (%)	26,3	21,1	31,6	± 20%	Beta
Part des patients recevant une chirurgie en cas de récidive locorégionale - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	1,1	0,8	1,3	± 20%	Beta
Part des patients recevant une chirurgie en cas de récidive locorégionale - Bras CT néoadjuvante (%)	1,1	0,8	1,3	± 20%	Beta
Part des patients recevant un traitement systémique en cas de récidive distante - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	58,6	46,9	70,3	± 20%	Beta
Part des patients recevant un traitement systémique en cas de récidive distante - Bras CT néoadjuvante (%)	58,6	46,9	70,3	± 20%	Beta
Part des patients recevant une radiothérapie en cas de récidive distante - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	43,1	34,5	51,7	± 20%	Beta
Part des patients recevant une radiothérapie en cas de récidive distante - Bras CT néoadjuvante (%)	43,1	34,5	51,7	± 20%	Beta
Part des patients recevant une chirurgie en cas de récidive distante - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	15,5	12,4	18,6	± 20%	Beta
Part des patients recevant une chirurgie en cas de récidive distante - Bras CT néoadjuvante (%)	15,5	12,4	18,6	± 20%	Beta
Coût d'acquisition par cycle de Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	3 997	3 197	4 796	± 20%	Gamma
Coût d'acquisition par cycle de CT néoadjuvante (€)	209	167	250	± 20%	Gamma
Coût d'administration par cycle de Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	736	589	883	± 20%	Gamma
Coût d'administration par cycle de CT néoadjuvante (€)	726	581	872	± 20%	Gamma
Coût des traitements adjuvants ou d'entretien - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	1 009	808	1211	± 20%	Gamma
Coût des traitements adjuvants ou d'entretien - Bras CT néoadjuvante (€)	2 672	2 138	3 206	± 20%	Gamma
Part des patients recevant une chirurgie - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	83	67	100	± 20%	Beta

Part des patients recevant une chirurgie - Bras CT néoadjuvante (%)	75	60	90	± 20%	Beta
Coût de la lobectomie (€)	12 155	9 724	14 585	± 20%	Gamma
Coût de la pneumonectomie (€)	14 675	11 740	17 610	± 20%	Gamma
Coût de la bilobectomie (€)	13 864	11 091	16 636	± 20%	Gamma
Coût de la lobectomie en manchon (€)	12 155	9 724	14 585	± 20%	Gamma
Coût de la chirurgie des métastases surréaliennes (€)	7 135	5 708	8 563	± 20%	Gamma
Coût de la chirurgie des métastases osseuses (€)	7 915	6 332	9 497	± 20%	Gamma
Coût de la radiothérapie (€)	214	171	257	± 20%	Gamma
Coût d'un aller simple en transport sanitaire (€)	72	58	87	± 20%	Gamma
Coût des traitements ultérieurs systémiques en cas de récidive locorégionale - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	21 445	17 156	25 734	± 20%	Gamma
Coût des traitements ultérieurs systémiques en cas de récidive locorégionale - Bras CT néoadjuvante (€)	34 628	27 703	41 554	± 20%	Gamma
Coût des traitements ultérieurs de radiothérapie en cas de récidive locorégionale - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	2 830	2 264	3 396	± 20%	Gamma
Coût des traitements ultérieurs de radiothérapie en cas de récidive locorégionale - Bras CT néoadjuvante (€)	2 830	2 264	3 396	± 20%	Gamma
Coût des traitements ultérieurs de chirurgie en cas de récidive locorégionale - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	156	125	187	± 20%	Gamma
Coût des traitements ultérieurs de chirurgie en cas de récidive locorégionale - Bras CT néoadjuvante (€)	156	125	187	± 20%	Gamma
Coût des traitements ultérieurs systémiques en cas de récidive distante - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	20 420	16 336	24 504	± 20%	Gamma
Coût des traitements ultérieurs systémiques en cas de récidive distante - Bras CT néoadjuvante (€)	31 675	25 340	38 010	± 20%	Gamma
Coût des traitements ultérieurs de radiothérapie en cas de récidive distante - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	773	618	927	± 20%	Gamma

Coût des traitements ultérieurs de radiothérapie en cas de récidive distante - Bras CT néoadjuvante (€)	773	618	927	± 20%	Gamma
Coût des traitements ultérieurs de chirurgie en cas de récidive distante - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	1 430	1 144	1 715	± 20%	Gamma
Coût des traitements ultérieurs de chirurgie en cas de récidive distante - Bras CT néoadjuvante (€)	1 430	1 144	1 715	± 20%	Gamma
Coût par cycle du suivi (consultations et scanner) - Etat SE - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	12,2	9,7	14,6	± 20%	Gamma
Coût par cycle du suivi (consultations et scanner) - Etat SE - Bras CT néoadjuvante (€)	14,7	11,7	17,6	± 20%	Gamma
Coût par cycle du suivi (consultations et scanner) - Etat RL - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	27,2	21,7	32,6	± 20%	Gamma
Coût par cycle du suivi (consultations et scanner) - Etat RL - Bras CT néoadjuvante (€)	27,0	21,6	32,4	± 20%	Gamma
Coût par cycle du suivi (consultations et scanner) - Etat RD - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	27,2	21,7	32,6	± 20%	Gamma
Coût par cycle du suivi (consultations et scanner) - Etat RD - Bras CT néoadjuvante (€)	27,2	21,7	32,6	± 20%	Gamma
Coût par cycle du suivi (examens biologiques) - Etat SE - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	2,4	1,9	2,9	± 20%	Gamma
Coût par cycle du suivi (examens biologiques) - Etat SE - Bras CT néoadjuvante (€)	3,2	2,5	3,8	± 20%	Gamma
Coût par cycle du suivi (examens biologiques) - Etat RL (€)	3,5	2,8	4,2	± 20%	Gamma
Coût par cycle du suivi (examens biologiques) - Etat RD (€)	3,5	2,8	4,2	± 20%	Gamma
Coût des examens / consultations à l'initiation - Etat SE (€)	261	209	313	± 20%	Gamma
Coût des examens / consultations à la progression - Etat RL (€)	1 412	1 129	1 694	± 20%	Gamma
Coût des examens / consultations à la progression - Etat RD (€)	1 435	1 148	1 722	± 20%	Gamma

Coût des examens / consultations à la chirurgie - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	236	189	284	± 20%	Gamma
Coût des examens / consultations à la chirurgie - Bras CT néoadjuvante (€)	214	171	257	± 20%	Gamma
Coût des soins de fin de vie (€)	4 977	3 982	5 972	± 20%	Gamma
Coût de prise en charge des EI - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	4 769	3 815	5 723	± 20%	Gamma
Coût de prise en charge des EI - Bras CT néoadjuvante (€)	6 262	5 009	7 514	± 20%	Gamma
Utilité - Etat SE - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante	0,878	0,862	0,894	IC95%	Beta
Utilité - Etat SE - Bras CT néoadjuvante	0,878	0,862	0,894	IC95%	Beta
Utilité - Etat RL - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante	0,809	0,783	0,836	IC95%	Beta
Utilité - Etat RL - Bras CT néoadjuvante	0,809	0,783	0,836	IC95%	Beta
Utilité - Etat RD - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante	0,695	0,6661	0,729	IC95%	Beta
Utilité - Etat RD - Bras CT néoadjuvante	0,695	0,661	0,729	IC95%	Beta
Désutilités associées au EI de grade 3-4 - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante	-0,0055	-0,0044	-0,0066	± 20%	Beta
Désutilités associées au EI de grade 3-4 - Bras CT néoadjuvante	-0,0071	-0,0568	-0,00852	± 20%	Beta

4.8. Résultats de l'analyse de référence

4.8.1. Résultats désagrégés

4.8.1.1. Résultats de santé

Tableau 46. Résultats de santé désagrégés par patient, actualisés (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Résultat de santé	Nivolumab + CT néoadjuvante	CT néoadjuvante	Résultat différentiel Nivolumab + CT néoadjuvante versus CT néoadjuvante
Années de vie gagnées (AVG)			
Etat sans évènement (SE)	7,25	5,04	2,21 (+44%)
Etat récidive	1,70	2,33	-0,63 (-27%)
Récidive locorégionale (RL)	1,24	1,70	-0,46 (-27%)
Récidive distante (RD)	0,46	0,63	-0,17 (-27%)

Total	8,95	7,36	1,58 (+22%)
Années de vies gagnées pondérées par la qualité de vie (QALY)			
Etat sans évènement (SE)	6,12	4,27	1,85 (+43%)
Etat récidive	1,26	1,73	-0,48 (-27%)
Récidive locorégionale (RL)	0,95	1,31	-0,36 (-27%)
Récidive distante (RD)	0,31	0,42	-0,11 (-26%)
Total	7,38	6,00	1,37 (+23%)

Note : les résultats sont présentés à deux décimales

4.8.1.2. Résultats sur les coûts

Tableau 47. Résultats de coûts désagrégés par patient, actualisés (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

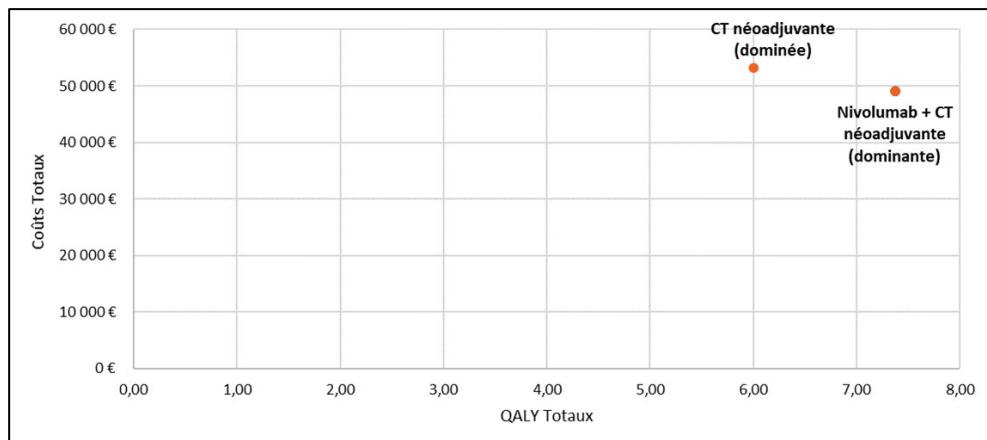
Postes de coûts	Nivolumab + CT néoadjuvante	CT néoadjuvante	Résultat différentiel Nivolumab + CT néoadjuvante versus CT néoadjuvante
Acquisition et administration des traitements néoadjuvants	13 788 €	2 544 €	11 245 € (+442%)
Chirurgie initiale	10 624 €	9 810 €	814 € (+8%)
TraITEMENT adjuvant ou d'entretien et suivi des patients dans l'état « SE »	3 047 €	4 442 €	-1 395 € (-31%)
TraITEMENT lié à l'apparition d'une première récidive locorégionale et suivi des patients dans cet état (total)	8 630 €	16 907 €	-8 277 € (-49%)
TraITEMENTS systémiques	6 612 €	14 201 €	-7 589 € (-53%)
Radiothérapie	873 €	1 161 €	-288 € (-25%)
Chirurgie	48 €	64 €	-16 € (-25%)
Suivi	1 097 €	1 481 €	-384 € (-26%)
TraITEMENT lié à l'apparition d'une première récidive distante et suivi des patients dans cet état (total)	4 990 €	9 594 €	-4 604 € (-48%)
TraITEMENTS systémiques	4 025 €	8 305 €	-4 280 € (-52%)
Radiothérapie	152 €	203 €	-50 € (-25%)
Chirurgie des métastases	282 €	375 €	-93 € (-25%)
Suivi	530 €	712 €	-182 € (-26%)
Prise en charge des EI	4 769 €	6 262 €	-1 492 € (-24%)
Soins de fin de vie	3 170 €	3 627 €	-457 € (-13%)
Total	49 018 €	53 185 €	-4 167 € (-8%)

4.8.2. Résultats de l'analyse coût-résultat

Tableau 48. Résultats actualisés de l'analyse coûts-résultats (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Intervention	Coût total	AVG	QALY	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)
CT néoadjuvante	53 185 €	7,36	6,00	Dominée	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	49 018 €	8,95	7,38	Dominante	Dominante
Différentiel	-4 167 €	+1,58	+1,37	-	-

Figure 24 : Frontière d'efficience de l'analyse coût-utilité (€/QALY) (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024



4.8.3. Exploration de l'incertitude

4.8.3.1. Résultats des ASD

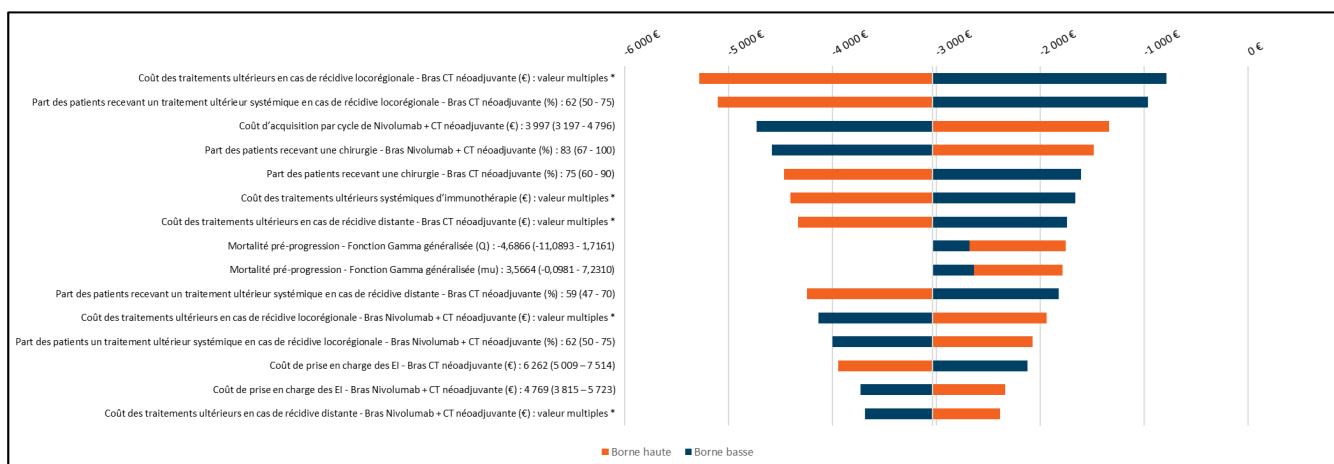
Tableau 49. Résultats associés à la variabilité des 15 paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR de nivolumab + CT néoadjuvante versus CT néoadjuvante dans l'ASD (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Paramètre	Coûts incrémentaux		QALY incrémentaux		RDCR (€/QALY)	
	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Analyse de référence						Dominant
Coût des traitements ultérieurs en cas de récidive locorégionale - Bras CT néoadjuvante (€) : valeur multiples *	-1 082 € (-74%)	-7 252 € (+74%)	1,37 (0%)	1,37 (0%)	Nivolumab est dominant	Nivolumab est dominant
Part des patients recevant un traitement ultérieur systémique en cas de récidive locorégionale - Bras CT néoadjuvante (%) : 62 (50 - 75)	-1 327 € (-68%)	-7 007 € (+68%)	1,37 (0%)	1,37 (0%)	Nivolumab est dominant	Nivolumab est dominant
Coût d'acquisition par cycle de Nivolumab + CT néoadjuvante (€) : 3 997 (3 197 - 4 796)	-6 496 € (+56%)	-1 838 € (-56%)	1,37 (0%)	1,37 (0%)	Nivolumab est dominant	Nivolumab est dominant

Part des patients recevant une chirurgie - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%) : 83 (67 - 100)	-6 292 € (+51%)	-2 042 € (-51%)	1,37 (0%)	1,37 (0%)	Nivolumab est dominant	Nivolumab est dominant
Part des patients recevant une chirurgie - Bras CT néoadjuvante (%) : 75 (60 - 90)	-2 205 € (-47%)	-6 129 € (+47%)	1,37 (0%)	1,37 (0%)	Nivolumab est dominant	Nivolumab est dominant
Coût des traitements ultérieurs systémiques d'immunothérapie (€) : valeur multiples *	-2 288 € (-45%)	-6 045 € (+45%)	1,37 (0%)	1,37 (0%)	Nivolumab est dominant	Nivolumab est dominant
Coût des traitements ultérieurs en cas de récidive distante - Bras CT néoadjuvante (€) : valeur multiples *	-2 390 € (-43%)	-5 943 € (+43%)	1,37 (0%)	1,37 (0%)	Nivolumab est dominant	Nivolumab est dominant
Mortalité pré-progression - Fonction Gamma généralisée (Q) : -4,6866 (-11,0893 - 1,7161)	-3 607 € (-13%)	-1 319 € (-68%)	1,34 (-2%)	0,75 (-45%)	Nivolumab est dominant	Nivolumab est dominant
Mortalité pré-progression - Fonction Gamma généralisée (mu) : 3,5664 (-0,0981 - 7,2310)	-3 460 € (-17%)	-1 367 € (-67%)	1,31 (-4%)	0,76 (-44%)	Nivolumab est dominant	Nivolumab est dominant
Part des patients recevant un traitement ultérieur systémique en cas de récidive distante - Bras CT néoadjuvante (%) : 59 (47 - 70)	-2 506 € (-40%)	-5 828 € (+40%)	1,37 (0%)	1,37 (0%)	Nivolumab est dominant	Nivolumab est dominant
Coût des traitements ultérieurs en cas de récidive locorégionale - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€) : valeur multiples *	-5 674 € (+36%)	-2 660 € (-36%)	1,37 (0%)	1,37 (0%)	Nivolumab est dominant	Nivolumab est dominant
Part des patients un traitement ultérieur systémique en cas de récidive locorégionale - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%) : 62 (50 - 75)	-5 489 € (+32%)	-2 845 € (-32%)	1,37 (0%)	1,37 (0%)	Nivolumab est dominant	Nivolumab est dominant
Coût de prise en charge des EI - Bras CT néoadjuvante (€) : 6 262 (5 009 - 7 514)	-2 915 € (-30%)	-5 419 € (+30%)	1,37 (0%)	1,37 (0%)	Nivolumab est dominant	Nivolumab est dominant
Coût de prise en charge des EI - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€) : 4 769 (3 815 - 5 723)	-5 121 € (+23%)	-3 213 € (-23%)	1,37 (0%)	1,37 (0%)	Nivolumab est dominant	Nivolumab est dominant
Coût des traitements ultérieurs en cas de récidive distante - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€) : valeur multiples *	-5 059 € (+21%)	-3 275 € (-21%)	1,37 (0%)	1,37 (0%)	Nivolumab est dominant	Nivolumab est dominant

* Paramètres faisant l'objet d'une variation multivariée dans l'ASD et prenant en compte respectivement les bornes inférieures et supérieures des paramètres nécessaires à leur calcul (coût d'acquisition, d'administration, coût unitaire et taux de recours).

Figure 25 : Diagramme en tornade pour l'ASD sur le RDCR de nivolumab + CT néoadjuvante versus CT néoadjuvante (résultats en €/QALY), pour les 15 paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024



4.8.3.2. Résultats des ASP

Tableau 50. Résultats moyens des ASP pour 1 000 itérations de l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Intervention	Coût total	AVG	QALY	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)
CT néoadjuvante	52 682 €	7,17	5,84	Dominée	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	48 626 €	8,67	7,15	Dominante	Dominante
Différentiel	-4 057 €	1,50	1,31	-	-

Figure 26 : Résultats des 1 000 itérations de l'ASP - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

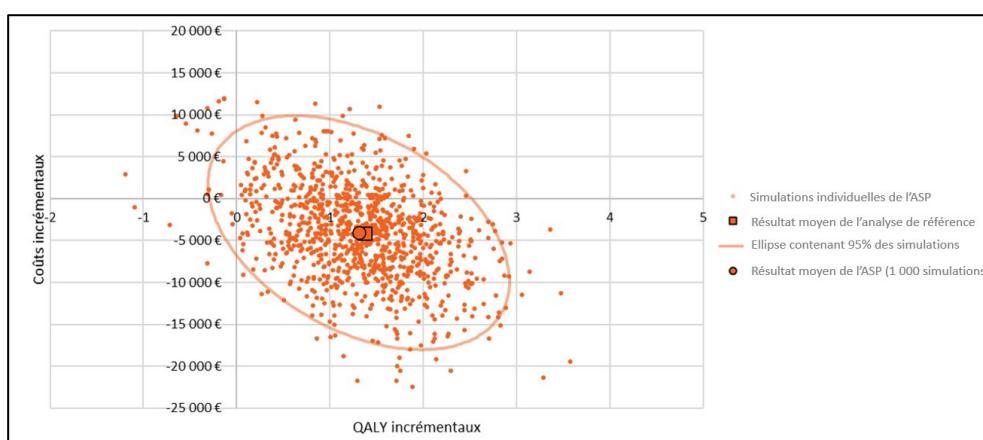


Tableau 51. Distribution des 1 000 simulations de l'ASP sur le plan coût-efficacité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Nivolumab + CT néoadjuvante versus CT néoadjuvante	QALY incrémentaux < 0	QALY incrémentaux > 0
Coûts incrémentaux > 0	1,3%	21,9%
Coûts incrémentaux < 0	0,5%	76,3%

Figure 27 : Tests de convergence sur les coûts incrémentaux et QALY incrémentaux des ASP - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

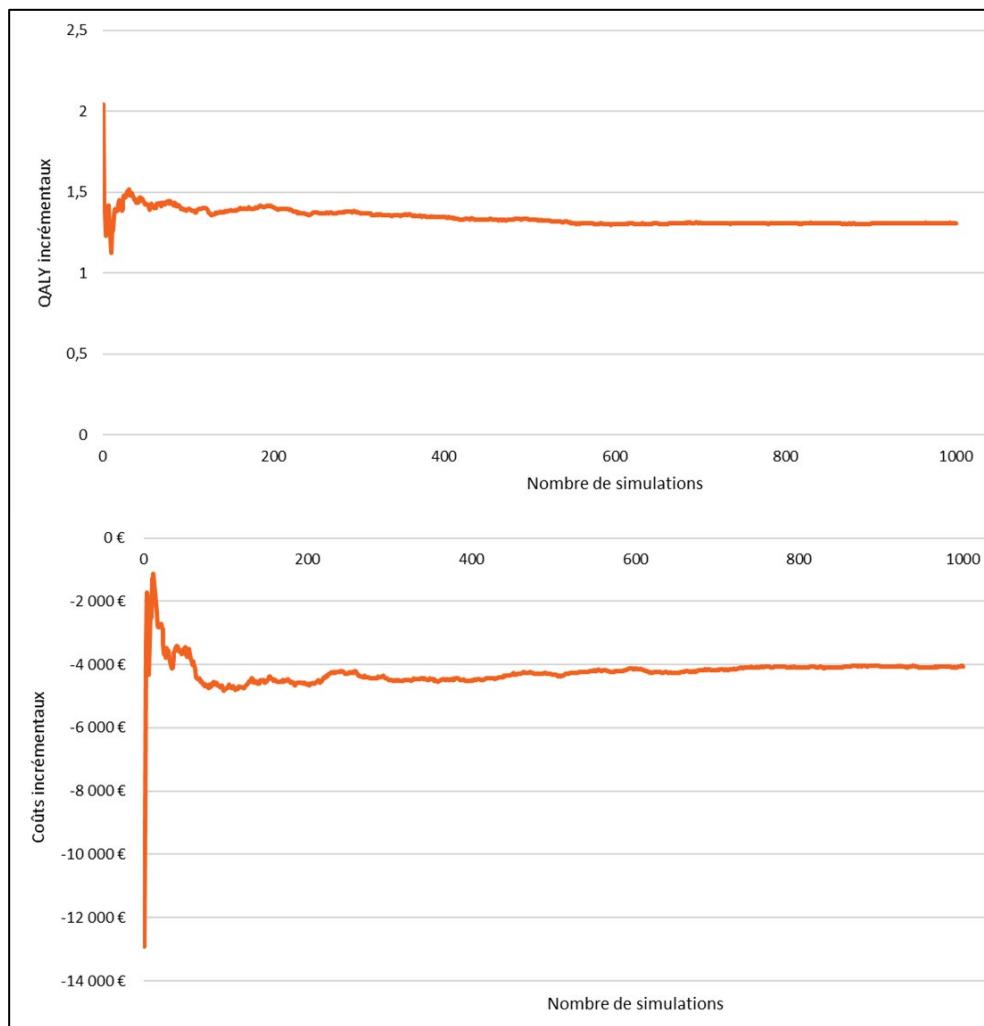


Figure 28 : Courbe d'acceptabilité de l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

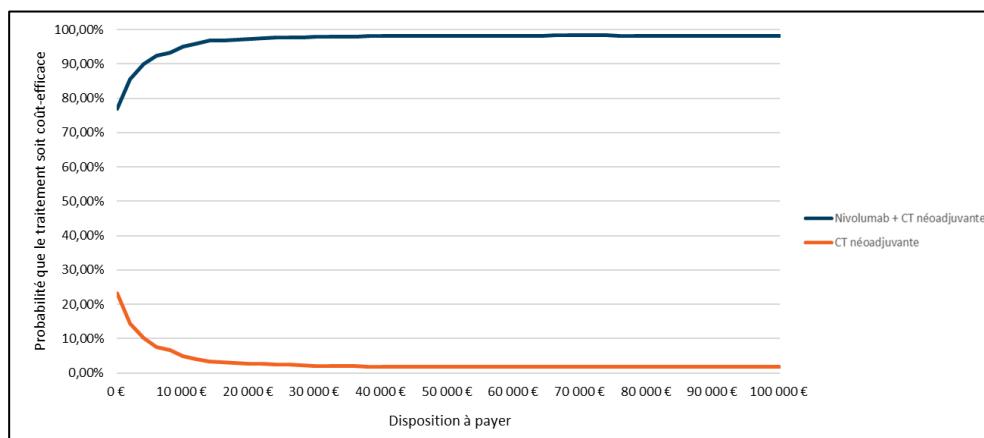
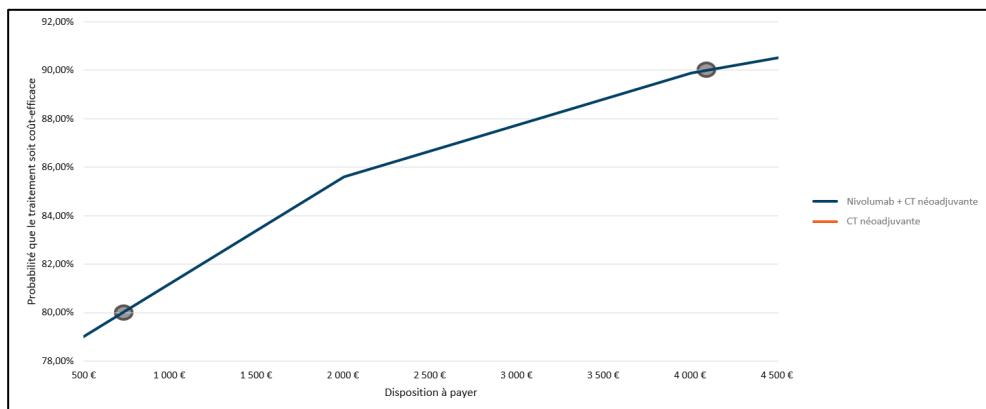


Figure 29 : Courbe d'acceptabilité de l'analyse de référence (zoom entre 78% et 92%) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024



4.8.3.3. Résultats des analyses de scénario

Tableau 52. Résultats différentiels pour les analyses en scénario - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Intervention	Coût total	QALY	RDCR (€/QALY)
Analyse de référence (AR)			
CT néoadjuvante	53 185 €	6,00	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	49 018 €	7,38	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-4 167 €	+1,37	-
Scénario 1 : Extrapolation du TJR (distribution Gompertz)			
CT néoadjuvante	44 884 €	7,00	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	42 509 €	8,47	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-2 375 € (-43,00%)	1,47 (+7,21%)	-
Scénario 2 : Extrapolation de la mortalité pré-progression (distribution Log-normale)			
CT néoadjuvante	52 948 €	5,89	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	48 839 €	7,18	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-4 109 € (-1,39%)	1,30 (-5,40%)	-
Scénario 3 : Extrapolation de la survie post-récidive locorégionale (distribution Log-logistique)			
CT néoadjuvante	53 168 €	5,94	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	49 004 €	7,33	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-4 164 € (-0,08%)	1,39 (+1,42%)	-
Scénario 4 : Extrapolation de la survie post-récidive distante (distribution Log-logistique)			
CT néoadjuvante	53 180 €	6,01	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	49 014 €	7,38	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-4 166 € (-0,03%)	1,37 (-0,07%)	-
Scénario 5A : Résultats de CheckMate-816 en population PD-L1≥1% pour extrapolier la mortalité pré-progression, les survies post-récidive locorégionale et distante			
CT néoadjuvante	53 828 €	6,23	Dominée

Nivolumab + CT néoadjuvante	49 413 €	7,67	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-4 415 € (+5,96%)	1,45 (+5,35%)	-
Scénario 5B : Résultats de CheckMate-816 en population PD-L1≥1% pour extrapolier la mortalité pré-progression			
CT néoadjuvante	53 866 €	6,21	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	49 435 €	7,67	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-4 432 € (+6,36%)	1,45 (+5,94%)	-
Scénario 5C : Résultats de CheckMate-816 en population PD-L1≥1% pour extrapolier la survie post-récidive loco-régionale			
CT néoadjuvante	53 157 €	6,04	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	49 003 €	7,40	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-4 154 € (-0,32%)	1,36 (-0,96%)	-
Scénario 5D : Résultats de CheckMate-816 en population PD-L1≥1% pour extrapolier la survie post-récidive distante			
CT néoadjuvante	53 176 €	5,99	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	49 012 €	7,36	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-4 164 € (-0,07%)	1,38 (+0,38%)	-
Scénario 6A : Diminution linéaire de l'effet traitement nivolumab dès 45 mois			
CT néoadjuvante	53 185 €	6,00	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	49 620 €	7,30	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-3 565 € (-14,44%)	1,30 (-5,31%)	-
Scénario 6B : Diminution linéaire de l'effet traitement nivolumab dès 54 mois			
CT néoadjuvante	53 185 €	6,00	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	49 563 €	7,32	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-3 622 € (-13,08%)	1,31 (-4,41%)	-
Scénario 6C : Diminution immédiate de l'effet traitement nivolumab dès 45 mois			
CT néoadjuvante	53 185 €	6,00	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	50 812 €	7,03	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-2 373 € (-43,05%)	1,03 (-25,07%)	-
Scénario 7A : Horizon temporel (10 ans)			
CT néoadjuvante	49 833 €	4,65	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	45 881 €	5,40	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-3 952 € (-5,17%)	0,75 (-45,31%)	-
Scénario 7B : Horizon temporel (15 ans)			
CT néoadjuvante	52 087 €	5,51	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	47 869 €	6,63	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-4 218 € (+1,23%)	1,12 (-18,65%)	-

Scénario 7C : Horizon temporel (25 ans)

CT néoadjuvante	53 737 €	6,28	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	49 702 €	7,81	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-4 035 € (-3,18%)	1,53 (+11,32%)	-

Scénario 7D : Horizon temporel (30 ans)

CT néoadjuvante	54 008 €	6,42	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	50 077 €	8,02	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-3 930 € (-5,68%)	1,60 (+16,60%)	-

Scénario 8A : Prix Nivolumab -10%

CT néoadjuvante	53 185 €	6,00	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	47 934 €	7,38	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-5 251 € (+26,02%)	1,37 (0%)	-

Scénario 8B : Prix Nivolumab -20%

CT néoadjuvante	53 185 €	6,00	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	46 849 €	7,38	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-6 336 € (+52,04%)	1,37 (0%)	-

Scénario 9A : Restriction totale au recours à l'immunothérapie en traitement ultérieur post-récidive pour les patients sous nivolumab jusqu'à la fin de la simulation

CT néoadjuvante	53 185 €	6,00	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	45 926 €	7,38	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-7 259 € (+74,21%)	1,37 (0%)	-

Scénario 9B : Moyennes de SSP des essais cliniques pivots pour renseigner la durée de traitement ultérieur post-récidive de type immunothérapie

CT néoadjuvante	55 541 €	6,00	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	49 860 €	7,38	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-5 681 € (+36,34%)	1,37 (0%)	-

Scénario 9C : Distribution des traitements ultérieurs identiques entre les deux bras de traitement

CT néoadjuvante	53 185 €	6,00	Référence
Nivolumab + CT néoadjuvante	55 302 €	7,38	1 542 €/QALY
Différentiel (% variation versus AR)	2 117 € (-150,80%)	1,37 (0%)	-

Scénario 10A : Prise en compte des EI liés au traitement

CT néoadjuvante	53 148 €	6,00	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	48 584 €	7,38	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-4 564 € (+9,53%)	1,37 (0%)	-

Scénario 10B : Non prise en compte des désutilités des EI de grade 3-4 dans les deux bras

CT néoadjuvante	53 185 €	6,01	Dominée
-----------------	----------	------	---------

Nivolumab + CT néoadjuvante	49 018 €	7,38	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-4 167 € (0%)	1,37 (-0,11%)	-
Scénario 10C : Non prise en compte des désutilités des EI de grade 3-4 dans le bras CT néoadjuvante			
CT néoadjuvante	53 185 €	6,01	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	49 018 €	7,38	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-4 167 € (0%)	1,37 (-0,52%)	-
Scénario 10D : Non prise en compte des EI de grade 1-4 dans les deux bras			
CT néoadjuvante	46 923 €	6,01	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	44 249 €	7,38	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-2 675 € (-35,81%)	1,37 (-0,11%)	-
Scénario 10E : Non prise en compte des coûts des EI de grade 1-4 dans les deux bras			
CT néoadjuvante	46 923 €	6,00	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	44 249 €	7,38	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-2 675 € (-35,81%)	1,37 (0%)	-
Scénario 11A : Prise en compte des scores d'utilité par bras de traitement			
CT néoadjuvante	53 185 €	5,98	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	49 018 €	7,42	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-4 167 € (0%)	1,44 (+4,63%)	-
Scénario 11B : Bornes basses du MMRM pour l'estimation des utilités par état de santé			
CT néoadjuvante	53 185 €	5,86	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	49 018 €	7,21	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-4 167 € (0%)	1,35 (-1,29%)	-
Scénario 11C : Bornes hautes du MMRM pour l'estimation des utilités par état de santé			
CT néoadjuvante	53 185 €	6,15	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	49 018 €	7,54	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-4 167 € (0%)	1,39 (+1,26%)	-
Scénario 11D : Prise en compte des données manquantes d'ED-5D-3L			
CT néoadjuvante	53 185 €	5,98	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	49 018 €	7,35	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-4 167 € (0%)	1,37 (-0,26%)	-
Scénario 11E : Inclusion de l'ensemble des covariables d'intérêt dans le MMRM			
CT néoadjuvante	53 185 €	5,98	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	49 018 €	7,35	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-4 167 € (0%)	1,38 (+0,59%)	-
Scénario 12A : Taux d'actualisation 0%			

CT néoadjuvante	56 167 €	6,04	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	51 524 €	7,42	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-4 644 € (+11,44%)	1,38 (+0,60%)	-
Scénario 12B : Taux d'actualisation 4%			
CT néoadjuvante	51 716 €	5,54	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	47 808 €	6,74	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-3 908 € (-6,22%)	1,20 (-12,27%)	-
Scénario 13 : Distribution alternative du sexe-ratio hommes-femmes			
CT néoadjuvante	53 164 €	6,03	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	49 008 €	7,40	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-4 157 € (-0,25%)	1,37 (-0,08%)	-
Scénario 14A : Distribution du type de récidive locorégionale ou distante par bras de traitement			
CT néoadjuvante	53 095 €	5,97	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	49 081 €	7,42	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-4 014 € (-3,67%)	1,45 (+5,91%)	-
Scénario 14B : Distribution du type de récidive locorégionale ou distante dans les deux bras (80%/20%)			
CT néoadjuvante	53 626 €	6,21	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	49 229 €	7,53	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-4 397 € (+5,53%)	1,31 (-4,24%)	-
Scénario 14C : Distribution du type de récidive locorégionale ou distante dans les deux bras (40%/60%)			
CT néoadjuvante	52 599 €	5,78	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	48 785 €	7,21	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-3 814 € (-8,47%)	1,44 (+4,69%)	-
Scénario 15A : Hypothèse d'absence d'arrêt de traitement			
CT néoadjuvante	53 395 €	6,00	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	49 345 €	7,38	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-4 050 € (-2,82%)	1,37 (0%)	-
Scénario 15B : Tous les patients reçoivent deux cycles de traitement et aucun ne reçoit le 3^e cycle de traitement			
CT néoadjuvante	52 496 €	6,00	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	44 672 €	7,38	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-7 824 € (+87,75%)	1,37 (0%)	-
Scénario 16 : Chirurgie et type de résection identiques entre les bras de traitement			
CT néoadjuvante	53 185 €	6,00	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	48 182 €	7,38	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-5 003 € (+20,06%)	1,37 (0%)	-

Scénario 17 : Traitements adjuvants ou d'entretien identiques entre les bras de traitement

CT néoadjuvante	53 185 €	6,00	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	50 681 €	7,38	Dominante
Différentiel (% variation versus AR)	-2 504 € (-39,90%)	1,37 (0%)	-

Scénario 18 : Population PD-L1 \geq 1% et ITT de stade II-IIIA (exclusion des patients IA/IB et IV)

CT néoadjuvante	53 881 €	6,25	Dominée
Nivolumab + CT néoadjuvante	50 068 €	7,52	Dominante

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

5.1. Estimation des populations

5.1.1. Estimation de la population cible

Figure 30 : Population cible de nivolumab en association avec une CT néoadjuvante dans son périmètre de remboursement - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

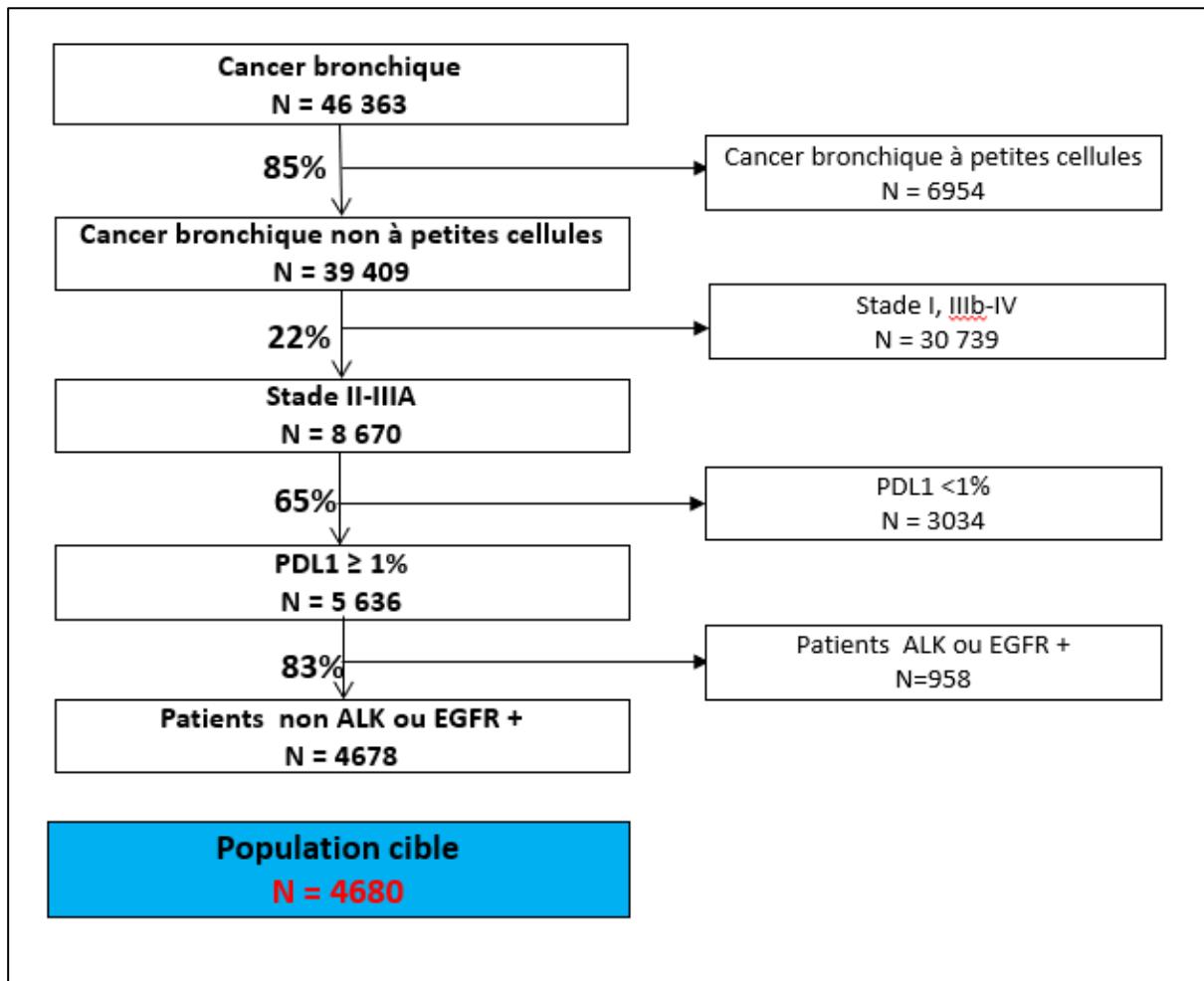


Tableau 53. Population cible estimée entre 2018 et 2024 sur la base d'une augmentation de l'incidence de 1,43% par an - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Année	Population cible
2018	4 680
2019	4 747
2020	4 815
2021	4 884
2022	4 953

2023	5 024
2024	5 096

Tableau 54. Population cible modélisée sur l'horizon temporel de l'analyse - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Année	Population cible modélisée
1 ^{ère} année de l'AIB (2024)	5 096
2 ^e année de l'AIB (2025)	5 169
3 ^e année de l'AIB (2026)	5 243
4 ^e année de l'AIB (2027)	5 318
5 ^e année de l'AIB (2028)	5 394

5.1.2. Estimation de la population cible recevant une CT néoadjuvante

Tableau 55. Population cible traitée par CT néoadjuvante modélisée sur l'horizon temporel de l'analyse - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Année	Population cible modélisée (cf. Tableau 54)	Taux de recours à la CT néoadjuvante	Population cible recevant une CT néoadjuvante
1 ^{ère} année de l'AIB (2024)	5 096	18%	917
2 ^e année de l'AIB (2025)	5 169	18%	930
3 ^e année de l'AIB (2026)	5 243	18%	944
4 ^e année de l'AIB (2027)	5 318	18%	957
5 ^e année de l'AIB (2028)	5 394	18%	971

5.2. Situations de traitements à comparer

Tableau 56. Distribution des parts de marché dans la situation « sans nivolumab » - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Parts de marché	Année 1 (2024)	Année 2 (2025)	Année 3 (2026)	Année 4 (2027)	Année 5 (2028)	Justification
CT néoadjuvante	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	En l'absence de l'introduction de nivolumab, il n'est pas attendu d'évolution des parts de marché sur un horizon temporel de 5 ans.
Nivolumab + CT néoadjuvante	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	

Tableau 57. Distribution des parts de marché et populations rejoignées correspondantes dans la situation « avec nivolumab » - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

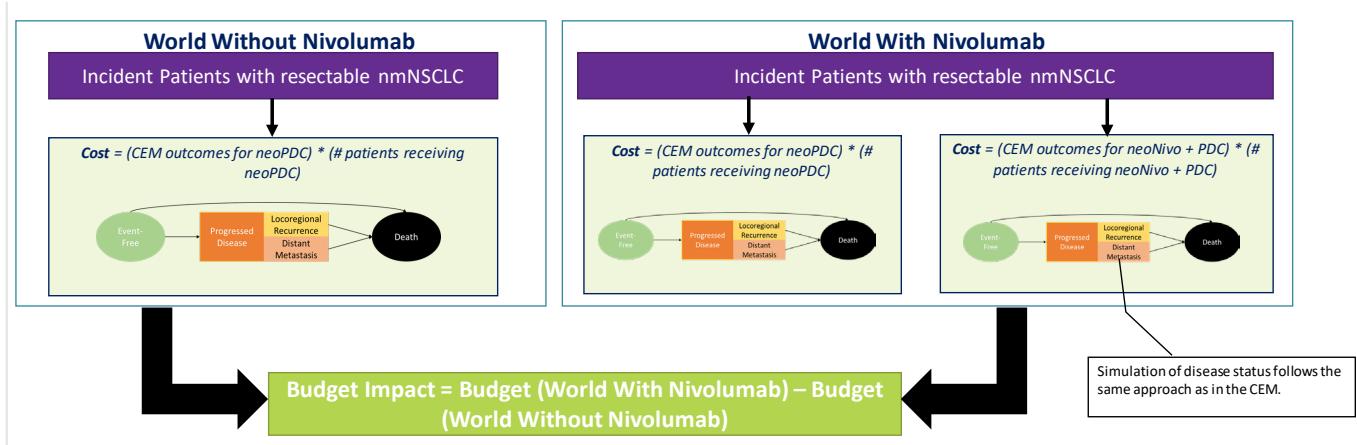
	Année 1 (2024)	Année 2 (2025)	Année 3 (2026)	Année 4 (2027)	Année 5 (2028)
--	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

Population cible	5 096 patients	5 169 patients	5 243 patients	5 318 patients	5 394 patients
Population cible recevant une CT néoadjuvante (18%)	917 patients	930 patients	944 patients	957 patients	971 patients
CT néoadjuvante					
Parts de marché	[REDACTED] %				
Populations rejoindes	[REDACTED] patients				
Nivolumab + CT néoadjuvante					
Parts de marché	[REDACTED] %				
Populations rejoindes	[REDACTED] patients				

* les résultats tiennent compte des arrondis

5.3. Le modèle de l'AIB

Figure 31 : Modèle de l'AIB - Source : Modèle de l'AIB de l'industriel après échange technique – Février 2024



5.4. Les analyses de sensibilité

5.4.1. Analyses de sensibilité déterministes (ASD)

Tableau 58. Variations et distributions associées aux paramètres dans les analyses de sensibilité déterministes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Paramètre	Valeur de référence	Valeur basse (ASD)	Valeur haute (ASD)	Distribution ASD
Âge moyen (années)	63,80	62,96	64,64	IC95%
Poids moyen (kg)	68,85	67,40	70,30	IC95%
Surface corporelle moyenne (m2)	1,83	1,81	1,85	IC95%
TJR - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante - Fonction Log-normale (log de la moyenne)	3,7258	3,5728	3,8787	IC95%

TJR - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante - Fonction Log-normale (log de l'écart-type)	0,6514	0,6231	0,6798	IC95%
TJR - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante - Fonction Log-normale (effet traitement)	0,9662	1,0695	0,8630	IC95%
TJR - Bras CT néoadjuvante - Fonction Log-normale (log de la moyenne)	3,7258	3,5728	3,8787	IC95%
TJR - Bras CT néoadjuvante - Fonction Log-normale (log de l'écart-type)	0,6514	0,6231	0,6798	IC95%
Part des patients avec une récidive locorégionale - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	61,0	48,8	73,2	± 20%
Part des patients avec une récidive locorégionale - Bras CT néoadjuvante (%)	61,0	48,8	73,2	± 20%
Mortalité pré-progression - Fonction Gamma généralisée (mu) *	3,5664	-0,0981	7,2310	IC95%
Mortalité pré-progression - Fonction Gamma généralisée (sigma) *	1,2974	0,8866	1,7083	IC95%
Mortalité pré-progression - Fonction Gamma généralisée (Q) *	-4,6866	-11,0893	1,7161	IC95%
Survie post-récidive locorégionale - Fonction Log-normale (log de la moyenne)	3,4218	3,3378	3,5058	IC95%
Survie post-récidive locorégionale - Fonction Log-normale (log de l'écart-type)	0,3373	0,3122	0,3624	IC95%
Survie post-récidive distante - Fonction Log-normale (log de la moyenne)	2,6976	2,6168	2,7784	IC95%
Survie post-récidive distante - Fonction Log-normale (log de l'écart-type)	0,2870	0,2743	0,2996	IC95%
Part des patients ne recevant pas le 1^{er} cycle de traitement néoadjuvant - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	0,0	0,0	0,0	± 20%
Part des patients ne recevant pas le 2^e cycle de traitement néoadjuvant - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	2,3	1,8	2,7	± 20%
Part des patients ne recevant pas le 3^e cycle de traitement néoadjuvant - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	4,7	3,7	5,6	± 20%
Part des patients ne recevant pas le 1^{er} cycle de traitement néoadjuvant - Bras CT néoadjuvante (%)	0,0	0,0	0,0	± 20%
Part des patients ne recevant pas le 2^e cycle de traitement néoadjuvant - Bras CT néoadjuvante (%)	9,1	7,3	10,9	± 20%

Part des patients ne recevant pas le 3^e cycle de traitement néoadjuvant - Bras CT néoadjuvante (%)	12,3	9,8	14,8	± 20%
Part des patients recevant un traitement systémique adjuvant ou d'entretien - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	11,4	9,1	13,7	± 20%
Part des patients recevant un traitement systémique adjuvant ou d'entretien - Bras CT néoadjuvante (%)	29,2	23,4	35,0	± 20%
Part des patients recevant une radiothérapie adjuvante ou d'entretien - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	5,7	4,6	6,8	± 20%
Part des patients recevant une radiothérapie adjuvante ou d'entretien - Bras CT néoadjuvante (%)	14,6	11,7	17,5	± 20%
Part des patients recevant un traitement systémique en cas de récidive locorégionale - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	62,1	49,7	74,5	± 20%
Part des patients recevant un traitement systémique en cas de récidive locorégionale - Bras CT néoadjuvante (%)	62,1	49,7	74,5	± 20%
Part des patients recevant une radiothérapie en cas de récidive locorégionale - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	26,3	21,1	31,6	± 20%
Part des patients recevant une radiothérapie en cas de récidive locorégionale - Bras CT néoadjuvante (%)	26,3	21,1	31,6	± 20%
Part des patients recevant une chirurgie en cas de récidive locorégionale - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	1,1	0,8	1,3	± 20%
Part des patients recevant une chirurgie en cas de récidive locorégionale - Bras CT néoadjuvante (%)	1,1	0,8	1,3	± 20%
Part des patients recevant un traitement systémique en cas de récidive distante - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	58,6	46,9	70,3	± 20%
Part des patients recevant un traitement systémique en cas de récidive distante - Bras CT néoadjuvante (%)	58,6	46,9	70,3	± 20%
Part des patients recevant une radiothérapie en cas de récidive distante - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	43,1	34,5	51,7	± 20%
Part des patients recevant une radiothérapie en cas de récidive distante - Bras CT néoadjuvante (%)	43,1	34,5	51,7	± 20%
Part des patients recevant une chirurgie en cas de récidive distante - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	15,5	12,4	18,6	± 20%
Part des patients recevant une chirurgie en cas de récidive distante - Bras CT néoadjuvante (%)	15,5	12,4	18,6	± 20%

Coût d'acquisition par cycle de CT néoadjuvante (€)	209	167	250	± 20%
Coût d'administration par cycle de Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	725	580	870	± 20%
Coût d'administration par cycle de CT néoadjuvante (€)	715	573	858	± 20%
Coût des traitements adjuvants ou d'entretien - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	955	764	1 146	± 20%
Coût des traitements adjuvants ou d'entretien - Bras CT néoadjuvante (€)	2 532	2 025	3 038	± 20%
Part des patients recevant une chirurgie - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (%)	83	67	100	± 20%
Part des patients recevant une chirurgie - Bras CT néoadjuvante (%)	75	60	90	± 20%
Coût de la lobectomie (€)	11 189	8 951	13 426	± 20%
Coût de la pneumonectomie (€)	14 869	11 895	17 843	± 20%
Coût de la bilobectomie (€)	13 104	10 483	15 725	± 20%
Coût de la lobectomie en manchon (€)	11 189	8 951	13 426	± 20%
Coût de la chirurgie des métastases surrénales (€)	7 135	5 708	8 563	± 20%
Coût de la chirurgie des métastases osseuses (€)	7 915	6 332	9 497	± 20%
Coût de la radiothérapie (€)	193	154	231	± 20%
Coût d'un aller simple en transport sanitaire (€)	68	54	82	± 20%
Coût du test PD-L1 (€)	56	45	67	± 20%
Coût des traitements ultérieurs systémiques en cas de récidive locorégionale - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	22 756	17 123	25 685	± 20%
Coût des traitements ultérieurs systémiques en cas de récidive locorégionale - Bras CT néoadjuvante (€)	36 657	27 667	41 500	± 20%
Coût des traitements ultérieurs de radiothérapie en cas de récidive locorégionale - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	2 598	2 078	3 117	± 20%
Coût des traitements ultérieurs de radiothérapie en cas de récidive locorégionale - Bras CT néoadjuvante (€)	2 598	2 078	3 117	± 20%
Coût des traitements ultérieurs de chirurgie en cas de récidive locorégionale - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	158	126	190	± 20%

Coût des traitements ultérieurs de chirurgie en cas de récidive locorégionale - Bras CT néoadjuvante (€)	158	126	190	± 20%
Coût des traitements ultérieurs systémiques en cas de récidive distante - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	21 174	16 317	24 476	± 20%
Coût des traitements ultérieurs systémiques en cas de récidive distante - Bras CT néoadjuvante (€)	33 408	25 302	37 953	± 20%
Coût des traitements ultérieurs de radiothérapie en cas de récidive distante - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	709	567	851	± 20%
Coût des traitements ultérieurs de radiothérapie en cas de récidive distante - Bras CT néoadjuvante (€)	709	567	851	± 20%
Coût des traitements ultérieurs de chirurgie en cas de récidive distante - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	1 378	1 103	1 654	± 20%
Coût des traitements ultérieurs de chirurgie en cas de récidive distante - Bras CT néoadjuvante (€)	1 378	1 103	1 654	± 20%
Coût par cycle du suivi (consultations et scanner) - Etat SE - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	17	13	19	± 20%
Coût par cycle du suivi (consultations et scanner) - Etat SE - Bras CT néoadjuvante (€)	17	14	21	± 20%
Coût par cycle du suivi (consultations et scanner) - Etat RL - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	22	18	27	± 20%
Coût par cycle du suivi (consultations et scanner) - Etat RL - Bras CT néoadjuvante (€)	22	18	27	± 20%
Coût par cycle du suivi (consultations et scanner) - Etat RD - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	22	18	27	± 20%
Coût par cycle du suivi (consultations et scanner thoracique) - Etat RD - Bras CT néoadjuvante (€)	22	18	27	± 20%
Coût par cycle du suivi (examens biologiques) - Etat SE - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	4	3	4	± 20%
Coût par cycle du suivi (examens biologiques) - Etat SE - Bras CT néoadjuvante (€)	4	3	4	± 20%
Coût par cycle du suivi (examens biologiques) - Etat RL (€)	4	3	4	± 20%
Coût par cycle du suivi (examens biologiques) - Etat RD (€)	4	3	4	± 20%
Coût des examens / consultations à l'initiation - Etat SE (€)	254	203	304	± 20%

Coût des examens / consultations à la progression - Etat RL (€)	1 299	1 040	1 559	± 20%
Coût des examens / consultations à la progression - Etat RD (€)	1 310	1 048	1 572	± 20%
Coût des examens / consultations à la chirurgie - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	84	67	101	± 20%
Coût des examens / consultations à la chirurgie - Bras CT néoadjuvante (€)	76	61	92	± 20%
Coût des soins de fin de vie (€)	4 609	3 687	5 531	± 20%
Coût de prise en charge des EI - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	4 353	3 483	5 224	± 20%
Coût de prise en charge des EI - Bras CT néoadjuvante (€)	5 755	4 604	6 906	± 20%

*les variations appliquées à l'extrapolation de la mortalité pré-progression (distribution gamma généralisée) ne sont pas présentées dans le tableau de résultats des ASD en raison de valeurs aberrantes.

5.4.2. Analyses en scénario

Tableau 59. Synthèse des analyses en scénario communes à l'AIB et l'analyse d'efficience - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Analyse en scénario	Description
Scénario 1	Extrapolation du TJR (distribution Gompertz)
Scénario 2	Extrapolation de la mortalité pré-progression (distribution Log-normale)
Scénario 3	Extrapolation de la survie post-récidive locorégionale (distribution Log-logistique)
Scénario 4	Extrapolation de la survie post-récidive distante (distribution Log-logistique)
Scénario 5A	Résultats de CheckMate-816 en population PD-L1≥1% pour extrapolier la mortalité pré-progression et les survies post-récidive locorégionale et distante
Scénario 5B	Résultats de CheckMate-816 en population PD-L1≥1% pour extrapolier la mortalité pré-progression + Résultats de CheckMate-816 en population ITT pour extrapolier les survies post-récidive locorégionale et distante
Scénario 5C	Résultats de CheckMate-816 en population PD-L1≥1% pour extrapolier la survie post-récidive locorégionale + Résultats de CheckMate-816 en population ITT pour extrapolier la mortalité pré-progression et la survie post-récidive distante
Scénario 5D	Résultats de CheckMate-816 en population PD-L1≥1% pour extrapolier la survie post-récidive distante + Résultats de CheckMate-816 en population ITT pour extrapolier la mortalité pré-progression et la survie post-récidive locorégionale
Scénario 6A	Effet traitement : perte progressive de l'efficacité de nivolumab de 45 mois à 20 ans
Scénario 6B	Effet traitement : perte progressive de l'efficacité de nivolumab de 54 mois à 20 ans

Scénario 6	Effet traitement : perte immédiate de l'efficacité de nivolumab à 45 mois
Scénario 7A	Prix de nivolumab -10%
Scénario 7B	Prix de nivolumab -20%
Scénario 8A	Traitements ultérieurs post-récidive : restriction totale à l'immunothérapie dans le bras nivolumab + CT néoadjuvante
Scénario 8B	Traitements ultérieurs post-récidive : moyennes de SSP des études KN-189 et KN-407 pour renseigner la durée de traitement des immunothérapies
Scénario 8C	Traitements ultérieurs post-récidive : distribution des traitements ultérieurs identiques entre les deux bras de traitement
Scénario 9A	Évènements indésirables liés au traitement néoadjuvant
Scénario 9B	Absence de prise en compte des coûts associés aux EI de grades 1-4 dans les deux bras
Scénario 10	Distribution du sexe-ratio hommes-femmes
Scénario 11A	Distribution du type de récidive locorégionale ou distante spécifique de chaque bras
Scénario 11B	Distribution du type de récidive locorégionale ou distante dans les deux bras (80% / 20%)
Scénario 11C	Distribution du type de récidive locorégionale ou distante dans les deux bras (40% / 60%)
Scénario 12A	Arrêts de traitement : hypothèse d'absence d'arrêt de traitement
Scénario 12B	Arrêts de traitement : tous les patients reçoivent deux cycles de traitement et aucun ne reçoit le 3 ^e cycle de traitement
Scénario 13	Chirurgie identique dans les deux bras de traitement (basée sur le bras CT néoadjuvante)
Scénario 14	Traitements adjuvants ou d'entretien identiques dans les deux bras de traitement (basés sur le bras CT néoadjuvante)
Scénario 15	Population PD-L1≥1% et ITT de stade II-IIIA

- Scénario 16 : Recours à la chimiothérapie néoadjuvante

Tableau 60. Population cible traitée par CT néoadjuvante modélisée sur l'horizon temporel avec un taux de recours à la CT néoadjuvante de 14% (analyse en scénario 16A) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Année	Population cible modélisée (cf. Tableau 54)	Taux de recours à la CT néoadjuvante	Population cible modélisée recevant une CT néoadjuvante
1^{ère} année de l'AIB (2024)	5 096	14,0%	713
2^e année de l'AIB (2025)	5 169	14,0%	724
3^e année de l'AIB (2026)	5 243	14,0%	734
4^e année de l'AIB (2027)	5 318	14,0%	745

5^e année de l'AIB (2028)	5 394	14,0%	755
--	-------	-------	-----

Tableau 61. Population cible traitée par CT néoadjuvante modélisée sur l'horizon temporel avec un taux de recours à la CT néoadjuvante de 22,0% (analyse en scénario 16B) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Année	Population cible modélisée (cf. Tableau 54)	Taux de recours à la CT néoadjuvante	Population cible modélisée recevant une CT néoadjuvante
1^{ère} année de l'AIB (2024)	5 096	22,0%	1 121
2^e année de l'AIB (2025)	5 169	22,0%	1 137
3^e année de l'AIB (2026)	5 243	22,0%	1 153
4^e année de l'AIB (2027)	5 318	22,0%	1 170
5^e année de l'AIB (2028)	5 394	22,0%	1 187

- Scénario 17 : Taille de la population cible

Tableau . Taille de la population cible sur l'horizon temporel de l'analyse (analyse en scénario 17) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Année	Population cible		Population cible Analyse de référence (Evolution de l'incidence = +1,43% /an)	
	Analyse en scénario 17			
	(Evolution de l'incidence = +1,66% /an)			
1^{ère} année de l'AIB (2024)	5 166		5 096	
2^e année de l'AIB (2025)	5 252		5 169	
3^e année de l'AIB (2026)	5 339		5 243	
4^e année de l'AIB (2027)	5 427		5 318	
5^e année de l'AIB (2028)	5 518		5 394	

- Scénario 18 : Parts de marché alternatives

Tableau . Distribution des parts de marché et populations rejoignes dans la situation « avec nivolumab » (analyse en scénario 18A) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Parts de marché	Année 1 (2024)	Année 2 (2025)	Année 3 (2026)	Année 4 (2027)	Année 5 (2028)
Population cible	5 096 patients	5 169 patients	5 243 patients	5 318 patients	5 394 patients
Population cible recevant un traitement néoadjuvant	917 patients	930 patients	944 patients	957 patients	971 patients
CT néoadjuvante					
Parts de marché	■ %	■ %	■ %	■ %	■ %

Population rejointe	[REDACTED] patients				
Nivolumab + CT néoadjuvante					
Parts de marché	[REDACTED] %				
Population rejointe	[REDACTED] patients				

Tableau 62. Distribution des parts de marché et populations rejoindes dans la situation « avec nivolumab » (analyse en scénario 18B) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Parts de marché	Année 1 (2024)	Année 2 (2025)	Année 3 (2026)	Année 4 (2027)	Année 5 (2028)
Population cible	5 096 patients	5 169 patients	5 243 patients	5 318 patients	5 394 patients
Population cible recevant un traitement néoadjuvant	917 patients	930 patients	944 patients	957 patients	971 patients
CT néoadjuvante					
Parts de marché	[REDACTED] %				
Population rejointe	[REDACTED] patients				
Nivolumab + CT néoadjuvante					
Parts de marché	[REDACTED] %				
Population rejointe	[REDACTED] patients				

Tableau . Distribution des parts de marché et populations rejoindes dans la situation « avec nivolumab » (analyse en scénario 18C) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Parts de marché	Année 1 (2024)	Année 2 (2025)	Année 3 (2026)	Année 4 (2027)	Année 5 (2028)
Population cible	5 096 patients	5 169 patients	5 243 patients	5 318 patients	5 394 patients
Population cible recevant un traitement néoadjuvant	917 patients	930 patients	944 patients	957 patients	971 patients
CT néoadjuvante					
Parts de marché	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Population rejointe	[REDACTED] patients				
Nivolumab + CT néoadjuvante					
Parts de marché	[REDACTED] %				
Population rejointe	[REDACTED] patients				

5.5. Synthèse des choix méthodologiques proposés dans l'AIB

Tableau 63. Synthèse des choix méthodologiques proposés dans l'AIB - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

	Hypothèses et choix méthodologiques	Référence / Justification
Perspective	Assurance maladie obligatoire (AMO).	Recommandations HAS
Horizon temporel	5 ans	Recommandations HAS
Actualisation	Résultats non actualisés.	Recommandations HAS
Populations d'intérêt	Patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) résécable à haut risque de récidive dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil ≥1%	Recommandations HAS Population de l'indication de l'AMM et pour laquelle un remboursement et une ASMR III sont revendiqués
	Population cible : 26 220 patients sur 5 ans	Registres des cancers du réseau Francim (INCa) (cf. section 5.1)
	Population cible traitée par traitement néoadjuvant : 4 720 patients sur 5 ans	Données de la littérature (Riquet <i>et al.</i> , Bailey <i>et al.</i> et KBP-ESCAP) (cf. section 5.1)
	Populations rejoignes : calculées sur la base des hypothèses de parts de marché dans les situations avec et sans nivolumab.	Hypothèses de parts de marché
Situations à comparer	Situation « sans nivolumab » Situation « avec nivolumab »	Recommandations de prise en charge françaises (AuRA) et européennes (ESMO)
Coûts	Coûts d'acquisition et d'administration des traitements néoadjuvants	Recommandations AuRA, PPTTC au JO, tarifs de l'Assurance Maladie, données de CheckMate-816
	Coûts de la chirurgie initiale	Tarifs de l'Assurance Maladie, étude BRONTES, données de CheckMate-816
	Coûts des traitements ultérieurs adjuvants et d'entretien	Recommandations AuRA, tarifs de l'Assurance Maladie, données de CheckMate-816
	Coûts de suivi des patients	Recommandations AuRA, tarifs de l'Assurance Maladie, données de CheckMate-816
	Coûts des traitements ultérieurs post-récidive	Recommandations AuRA, PPTTC au JO, tarifs de l'Assurance Maladie, données de CheckMate-816
	Coûts de prise en charge des EI	Données de la littérature, tarifs de l'Assurance Maladie, données de CheckMate-816

	Coût de transport	Rapport de l'Assemblée nationale
	Coûts des soins de fin de vie	Rapport de l'InVS, tarifs de l'Assurance Maladie
Présentation des résultats	Présentés en détail par postes de coûts.	Recommandations HAS
Analyses de sensibilité	Analyse de sensibilité déterministe (ASD) Analyses en scénario	Recommandations HAS

5.6. Présentation des résultats

5.6.1. Présentation des populations

Tableau . Populations incidentes et rejoindes de l'impact budgétaire de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Populations d'intérêt (n)	Traitement	Année 1 (2024)	Année 2 (2025)	Année 3 (2026)	Année 4 (2027)	Année 5 (2028)	Cumul *
Population cible		5 096	5 169	5 243	5 318	5 394	26 220
Population cible recevant une CT néoadjuvante		917	930	944	957	971	4 720
Situation « sans nivolumab »							
Population rejointe	CT néoadjuvante	917	930	944	957	971	4 720
Situation « avec nivolumab »							
Populations rejointes	CT néoadjuvante	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Nivolumab + CT néoadjuvante	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* les résultats tiennent compte des arrondis

5.6.2. Résultats de coûts détaillés

Tableau 64. Résultats par poste de coûts et par année pour les situations « sans nivolumab » et « avec nivolumab » (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

	Année 1 (2024)	Année 2 (2025)	Année 3 (2026)	Année 4 (2027)	Année 5 (2028)	Cumul
Situation « sans nivolumab »						

Population rejointe (CT néoadjuvante) : nombre de patients		917	930	944	957	971	4 720
Coûts associés	Acquisition des traitements néoadjuvants	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Administration des traitements néoadjuvants	1 824 305€	1 850 393€	1 876 853€	1 903 692€	1 930 915€	9 386 158€
	Chirurgie initiale	8 539 369€	8 661 482€	8 785 341€	8 910 971€	9 038 398€	43 935 562€
	TraITEMENT adjuvant ou d'entretien	2 322 347€	2 355 557€	2 389 242€	2 423 408€	2 458 062€	11 948 616€
	TraITEMENT lié à l'apparition d'une récidive LR (total)	5 064 203€	7 647 368€	9 401 387€	10 628 021€	11 611 013€	44 351 991€
	<i>Traitements systémiques</i>	4 690 445€	7 082 962€	8 707 527€	9 843 631€	10 754 074€	41 078 639€
	<i>Radiothérapie</i>	352 336€	532 057€	654 091€	739 432€	807 823€	3 085 739€
	<i>Chirurgie</i>	21 422€	32 349€	39 769€	44 958€	49 116€	187 614€
	TraITEMENT lié à l'apparition d'une récidive RD (total)	2 923 518 €	4 414 755 €	5 427 334 €	6 135 458 €	6 702 931€	25 603 995€
	<i>Traitements systémiques</i>	2 742 508€	4 141 415€	5 091 300€	5 755 580€	6 287 918€	24 018 720€
	<i>Radiothérapie</i>	61 495€	92 862€	114 161€	129 056€	140 992€	538 565€
	<i>Chirurgie des métastases</i>	119 515€	180 478€	221 873€	250 822€	274 021€	1 046 710€
	Suivi (total)	875 914€	1 290 819€	1 650 706€	1 946 737€	2 211 997€	7 976 173€
	<i>Etat SE</i>	535 395€	710 558€	866 456€	997 034€	1 115 797€	4 225 240€
	<i>Etat RL</i>	208 198€	358 735€	490 631€	600 142€	698 853€	2 356 559€
	<i>Etat RD</i>	132 322€	221 527€	293 618€	349 560€	397 347€	1 394 374€
	Prise en charge des EI	5 279 002€	5 354 491€	5 431 061€	5 508 725€	5 587 499€	27 160 777€
	Soins de fin de vie	378 449€	829 927€	1 240 846€	1 569 900€	1 853 392€	5 872 514€
	Total de la situation "sans nivolumab"	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Situation « avec nivolumab »							
Population rejointe (CT néoadjuvante) : nombre de patients	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Coûts associés	Acquisition des traitements néoadjuvants					
	Administration des traitements néoadjuvants	364 861€	185 039€	187 685€	190 369€	193 091€
	Chirurgie initiale	1 707 874€	866 148€	878 534€	891 097€	903 840€
	Traitement adjuvant ou d'entretien	464 469€	235 556€	238 924€	242 341€	245 806€
	Traitement lié à l'apparition d'une récidive LR (total)	1 012 841€	1 015 811€	1 104 605€	1 172 021€	1 244 202€
	<i>Traitements systémiques</i>	938 089€	940 841€	1 023 081€	1 085 522€	1 152 375€
	<i>Radiothérapie</i>	70 467€	70 674€	76 852€	81 542€	86 564€
	<i>Chirurgie</i>	4 284€	4 297€	4 673€	4 958€	5 263€
	Traitement lié à l'apparition d'une récidive RD (total)	584 704€	586 419€	637 678€	676 597€	718 267€
	<i>Traitements systémiques</i>	548 502€	550 110€	598 196€	634 706€	673 795€
	<i>Radiothérapie</i>	12 299€	12 335€	13 413€	14 232€	15 108€
	<i>Chirurgie des métastases</i>	23 903€	23 973€	26 069€	27 660€	29 363€
	Suivi (total)	175 183€	169 320€	199 213€	221 916€	244 942€
	<i>Etat SE</i>	107 079€	87 806€	101 219€	111 522€	122 030€
	<i>Etat RL</i>	41 640€	50 629€	61 740€	70 264€	78 898€
	<i>Etat RD</i>	26 464€	30 884€	36 254€	40 130€	44 014€
	Prise en charge des EI	1 055 800€	535 449€	543 106€	550 872€	558 750€
	Soins de fin de vie	75 690€	127 599€	163 990€	188 121€	211 443€
	Total					
Population rejointe (nivolumab + CT néoadjuvante) : nombre de patients						
Coûts associés	Acquisition des traitements néoadjuvants					
	Administration des traitements néoadjuvants	1 562 884€	1 783 387€	1 808 890€	1 834 757€	1 860 994€
						8 850 911€

Chirurgie initiale	7 326 141€	8 359 768€	8 479 312€	8 600 567€	8 723 555€	41 489 342€
Traitement adjuvant ou d'entretien	700 834€	799 713€	811 149€	822 748€	834 514€	3 968 958€
Traitement lié à l'apparition d'une récidive LR (total)	1 252 038€	2 326 416€	3 153 460€	3 780 139€	4 299 627€	14 811 680€
<i>Traitements systémiques</i>	1 109 223€	2 061 052€	2 793 759€	3 348 955€	3 809 187€	13 122 178€
<i>Radiothérapie</i>	134 629€	250 154€	339 085€	406 470€	462 329€	1 592 667€
<i>Chirurgie</i>	8 185€	15 209€	20 616€	24 713€	28 110€	96 835€
Traitement lié à l'apparition d'une récidive RD (total)	744 963€	1 384 220€	1 876 311€	2 249 186€	2 558 281€	8 812 961€
<i>Traitements systémiques</i>	675 799€	1 255 705€	1 702 109€	2 040 365€	2 320 763€	7 994 741€
<i>Radiothérapie</i>	23 497€	43 660€	59 182€	70 943€	80 692€	277 974€
<i>Chirurgie des métastases</i>	45 667€	84 855€	115 020€	137 878€	156 826€	540 247€
Suivi (total)	609 351€	968 963€	1 271 323€	1 536 734€	1 782 111€	6 168 482€
<i>Etat SE</i>	480 935€	703 752€	877 883€	1 031 891€	1 175 435€	4 269 896€
<i>Etat RL</i>	78 457€	163 547€	245 220€	317 644€	384 959€	1 189 827€
<i>Etat RD</i>	49 959€	101 664€	148 221€	187 199€	221 717€	708 759€
Prise en charge des EI	3 194 743€	3 645 481€	3 697 612€	3 750 487€	3 804 119€	18 092 443€
Soins de fin de vie	238 988€	517 850€	783 043€	1 009 859€	1 213 445€	3 763 184€
Total	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Total de la situation "avec nivolumab"	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

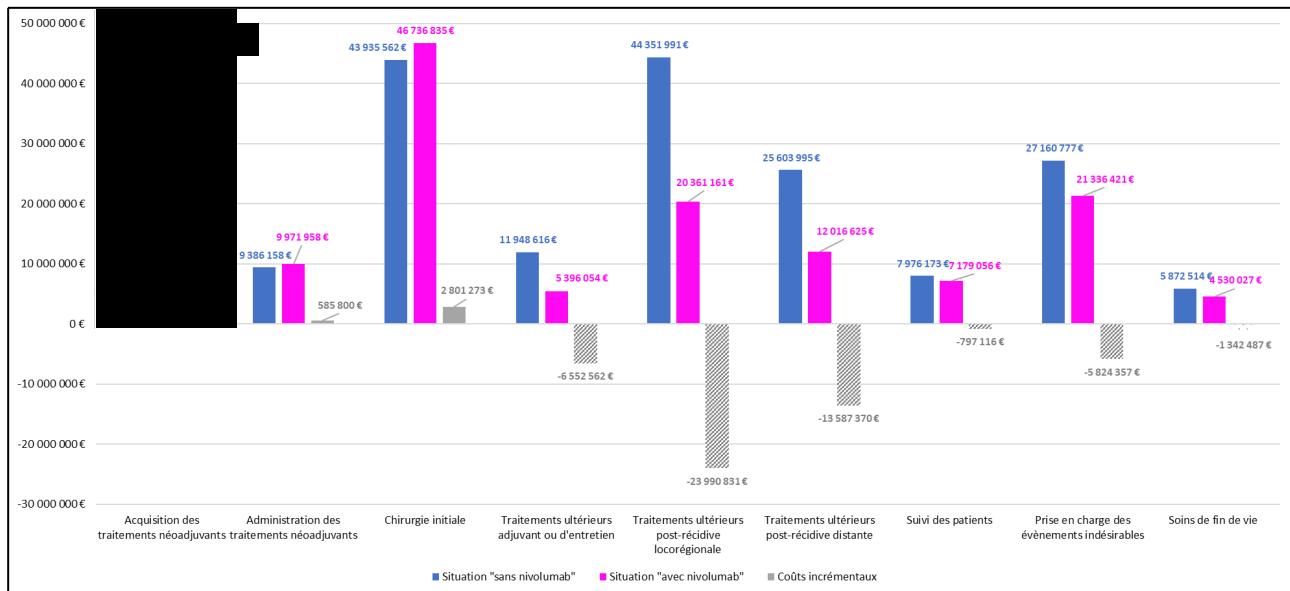
5.6.3. Impact budgétaire

Tableau 65. Résultats de l'impact budgétaire (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

	Année 1 (2024)	Année 2 (2025)	Année 3 (2026)	Année 4 (2027)	Année 5 (2028)	Cumul
Acquisition des traitements néoadjuvants	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administration des traitements néoadjuvants	103 440€	118 034€	119 722€	121 434€	123 170€	585 800€
Chirurgie initiale	494 646€	564 434€	572 505€	580 692€	588 996€	2 801 273€

Traitement ultérieur adjuvant ou d'entretien	-1 157 044€	-1 320 288€	-1 339 169€	-1 358 319€	-1 377 743€	-6 552 562€
Traitement ultérieur lié à l'apparition d'une récidive LR (total)	-2 799 325€	-4 305 140€	-5 143 322€	-5 675 860€	-6 067 184€	-23 990 831€
Traitements systémiques	-2 643 132€	-4 081 069€	-4 890 688€	-5 409 153€	-5 792 511€	-22 816 554€
Radiothérapie	-147 240€	-211 229€	-238 154€	-251 420€	-258 930€	-1 106 973€
Chirurgie	-8 952€	-12 843€	-14 480€	-15 286€	-15 743€	-67 304€
Traitement ultérieur lié à l'apparition d'une récidive RD (total)	-1 593 851€	-2 444 117€	-2 913 344€	-3 209 675€	-3 426 383€	-13 587 370€
Traitements systémiques	-1 518 207€	-2 335 600€	-2 790 994€	-3 080 510€	-3 293 360€	-13 018 671€
Radiothérapie	-25 698€	-36 866€	-41 566€	-43 881€	-45 192€	-193 204€
Chirurgie des métastases	-49 945€	-71 651€	-80 784€	-85 284€	-87 831€	-375 495€
Suivi (total)	-91 380€	-152 537€	-180 169€	-188 086€	-184 944€	-797 116€
Etat SE	52 619€	81 001€	112 646€	146 379€	181 668€	574 313€
Etat RL	-88 101€	-144 558€	-183 672€	-212 234€	-234 996€	-863 561€
Etat RD	-55 898€	-88 979€	-109 143€	-122 231€	-131 617€	-507 868€
Prise en charge des EI	-1 028 458€	-1 173 561€	-1 190 343€	-1 207 365€	-1 224 630€	-5 824 357€
Soins de fin de vie	-63 772€	-184 478€	-293 813€	-371 920€	-428 504€	-1 342 487€
Total	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Figure 32 : Coûts cumulés à 5 ans et impact budgétaire selon les situations « sans nivolumab » et « avec nivolumab » par poste de coûts - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024



5.7. Analyses de sensibilité

5.7.1. Analyse de sensibilité déterministe (ASD)

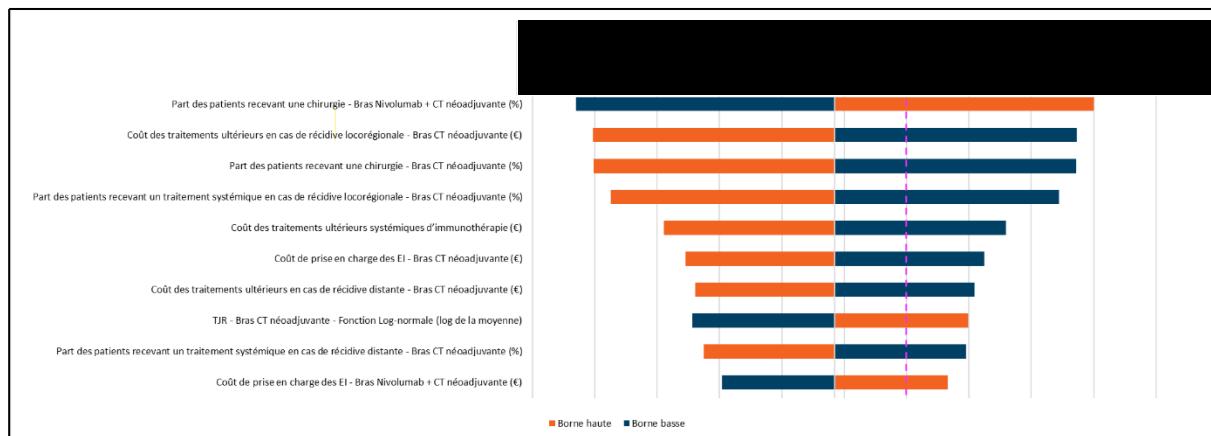
Tableau 66. Résultats associés à la variabilité des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur l'impact budgétaire de nivolumab + CT néoadjuvante et CT néoadjuvante dans l'ASD (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Paramètres	Valeur de référence	Impact budgétaire (situation « avec » versus « sans nivolumab »)	
		Borne basse	Borne haute
Part des patients recevant une chirurgie - Bras Nivo-lumab + CT néoadjuvante (%)	83,2%	[REDACTED]	[REDACTED]
Coût des traitements ultérieurs en cas de récidive locorégionale - Bras CT néoadjuvante (€)	Valeurs multiples*	[REDACTED]	[REDACTED]
Part des patients recevant une chirurgie - Bras CT néoadjuvante (%)	75,4%	[REDACTED]	[REDACTED]
Part des patients recevant un traitement systémique en cas de récidive locorégionale - Bras CT néoadjuvante (%)	62,1%	[REDACTED]	[REDACTED]
Coût des traitements ultérieurs systémiques d'immunothérapie (€)	Valeurs multiples*	[REDACTED]	[REDACTED]
Coût de prise en charge des EI - Bras CT néoadjuvante (€)	5 755€	[REDACTED]	[REDACTED]
Coût des traitements ultérieurs en cas de récidive distante - Bras CT néoadjuvante (€)	Valeurs multiples*	[REDACTED]	[REDACTED]
TJR - Bras CT néoadjuvante - Fonction Log-normale (log de la moyenne)	3,7258	[REDACTED]	[REDACTED]

Part des patients recevant un traitement systémique en cas de récidive distante - Bras CT néoadjuvante (%)	58,6%	[REDACTED]	[REDACTED] €
Coût de prise en charge des EI - Bras Nivolumab + CT néoadjuvante (€)	4 353€	[REDACTED]	[REDACTED]

*la valeur n'est pas précisée par l'industriel

Figure 33 : Diagramme en tornade de l'ASD - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024



5.7.2. Analyses en scénario

Tableau 67. Résultats de l'impact budgétaire (analyses en scénario) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024

Scénario	Impact budgétaire	Variation vs. analyse de référence
Analyse de référence	[REDACTED]	N/A
Scénario 1 - Extrapolation du TJR (distribution Gompertz)	[REDACTED]	-33,3%
Scénario 2 - Extrapolation de la mortalité pré-progression (distribution Log-normale)	[REDACTED]	+1,7%
Scénario 3 - Extrapolation de la survie post-récidive locorégionale (distribution Log-logistique)	[REDACTED]	+0,8%
Scénario 4 - Extrapolation de la survie post-récidive distante (distribution Log-logistique)	[REDACTED]	+0,2%
Scénario 5A - Résultats de CheckMate-816 en population PD-L1≥1% pour extrapoler la mortalité pré-progression et les survies post-récidive locorégionale et distante	[REDACTED]	+24,7%
Scénario 5B - Résultats de CheckMate-816 en population PD-L1≥1% pour extrapoler la mortalité pré-progression + Résultats de CheckMate-816 en population ITT pour extrapoler les survies post-récidive locorégionale et distante	[REDACTED]	+22,6%
Scénario 5C - Résultats de CheckMate-816 en population PD-L1≥1% pour extrapoler la survie post-récidive locorégionale + Résultats de CheckMate-816 en	[REDACTED]	+1,5%

population ITT pour extrapolier la mortalité pré-progression et la survie post-récidive distante		
Scénario 5D - Résultats de CheckMate-816 en population PD-L1 \geq 1% pour extrapolier la survie post-récidive distante + Résultats de CheckMate-816 en population ITT pour extrapolier la mortalité pré-progression et la survie post-récidive locorégionale	[REDACTED]	+0,6%
Scénario 6A - Effet traitement : perte progressive de l'efficacité de nivolumab à partir de 45 mois	[REDACTED]	-0,6%
Scénario 6B - Effet traitement : perte progressive de l'efficacité de nivolumab à partir de 54 mois	[REDACTED]	-0,1%
Scénario 6C - Effet traitement : perte immédiate de l'efficacité de nivolumab à 45 mois	[REDACTED] [REDACTED]	-23,3%
Scénario 7A - Prix de nivolumab -10%	[REDACTED]	+197,6%
Scénario 7B - Prix de nivolumab -20%	[REDACTED]	+395,2%
Scénario 8A - Traitements ultérieurs post-récidive : restriction totale à l'immunothérapie dans le bras nivolumab + CT néoadjuvante	[REDACTED]	+266,2%
Scénario 8B - Traitements ultérieurs post-récidive : moyennes de SSP des études KN-189 et KN-407 pour renseigner la durée de traitement des immunothérapies	[REDACTED]	+186,4%
Scénario 8C - Traitements ultérieurs post-récidive : distribution des traitements ultérieurs identiques entre les deux bras de traitement	[REDACTED]	-542,6%
Scénario 9A - Evènements indésirables liés au traitement néoadjuvant	[REDACTED]	+72,4%
Scénario 9B - Absence de prise en compte des coûts associés aux EI de grades 1-4 dans les deux bras	[REDACTED]	-253,2%
Scénario 10 - Distribution du sexe-ratio hommes-femmes	[REDACTED]	-0,1%
Scénario 11A - Distribution du type de récidive locorégionale ou distante spécifique de chaque bras	[REDACTED]	-10,0%
Scénario 11B - Distribution du type de récidive locorégionale ou distante dans les deux bras (80% / 20%)	[REDACTED]	+33,2%
Scénario 11C - Distribution du type de récidive locorégionale ou distante dans les deux bras (40% / 60%)	[REDACTED]	-36,7%
Scénario 12A - Arrêts de traitement : hypothèse d'absence d'arrêt de traitement	[REDACTED]	-9,7%
Scénario 12B - Arrêts de traitement : tous les patients reçoivent deux cycles de traitement et aucun ne reçoit le 3 ^e cycle de traitement	[REDACTED]	+671,9%
Scénario 13 - Chirurgie identique dans les deux bras de traitement (basée sur le bras CT néoadjuvante)	[REDACTED]	+123,2%
Scénario 14 - Traitements adjuvants ou d'entretien identiques dans les deux bras de traitement (basés sur le bras CT néoadjuvante)	[REDACTED]	-284,8%

Scénario 15 - Population PD-L1≥1% de stade IB-IIIA	[REDACTED]	-74,5%
Scénario 16A - Recours à la CT néoadjuvante 14%	[REDACTED]	-22,2%
Scénario 16B - Recours à la CT néoadjuvante 22%	[REDACTED]	+22,2%
Scénario 17 - Taille de la population cible	[REDACTED]	+0,7%
Scénario 18A - Parts de marché -10%	[REDACTED]	-10,0%
Scénario 18B - Parts de marché +10%	[REDACTED]	+10,0%
Scénario 18C - Parts de marché █ % en année 1 et █ % les autres années	[REDACTED]	-45,5%

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	106
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	107

Annexe 1. Documents supports

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

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

- rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESEP (dépôt le 26/07/2023 puis actualisé le 06/03/2024) ;
- rapport technique de l'analyse économique (version du 26/07/2023 puis actualisée le 06/03/2024) ;
- version électronique du modèle économique au format Excel (version du 26/07/2023 puis actualisée le 06/03/2024) ;
- rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire (version du 26/07/2023 puis actualisée le 06/03/2024) ;
- version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version du 26/07/2023 puis actualisée le 06/03/2024) ;
- réponses aux questions techniques adressées le 06/03/2024

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

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

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 et les modèles mis à jour suite à l'échange technique doivent être fournis. Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides.

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

Certaines analyses de sensibilité supplémentaires pourraient améliorer l'exploration de l'incertitude au regard de l'évaluation déposée initialement. Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres analyses de sensibilité que celles proposées, s'il le juge pertinent.

DOCUMENTATION ET GENERALITES

1. De façon générale, pouvez-vous harmoniser l'édition de la classification clinique et pathologique *Tumor-Node-Metastasis* (TNM) des cancers bronchiques non à petites cellules utilisée dans l'ensemble des rapports ?

Explication : la présentation de la 7e et 8e édition est claire et les conséquences sur le protocole de l'essai clinique pivot CheckMate-816 sont bien présentés. Néanmoins, dans certaines parties, une confusion demeure quant à l'édition qui est citée, notamment dans le tableau de l'analyse de transposition où des patients de stade IIIb sont inclus.

2. Pouvez-vous fournir l'ensemble des références citées dans les rapports ?

3. Pouvez-vous justifier l'utilisation du référentiel national en oncologie Auvergne-Rhône-Alpes (AuRA) comme référentiel pour la prise en charge des patients atteints de CBNPC de stade IIa à IIIb et non des recommandations nationales ou internationales ?

DONNEES CLINIQUES

4. Pouvez-vous justifier l'inclusion des patients « CBNPC de stade IB » dans l'essai clinique CheckMate-816 au regard de l'AMM de nivolumab qui inclut seulement les patients à partir du stade II ?
5. Pouvez-vous indiquer la durée de suivi médian des patients de l'essai CheckMate-816 pour chaque bras de traitement ?
6. **Pouvez-vous présenter et discuter de l'ensemble des résultats de l'essai CheckMate-816 dans la sous-population de patients dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$?**

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Population d'analyse

7. En lien avec la question 4, pouvez-vous discuter de l'impact alors attendu sur les résultats de l'analyse d'efficience de l'inclusion de patients de stades IA, IB et IV dans l'essai CheckMate-816 ?

Comparateurs

8. **Pouvez-vous comparer le bras comparateur modélisé à la pratique courante française, notamment en comparant la proportion de chaque molécule à celles observées en pratique courante française ? Une discussion des résultats de cette analyse est attendue.**
9. **Pouvez-vous présenter les éléments justificatifs par molécules (retenues ou exclues) et non uniquement par classes thérapeutiques, en précisant celles qui sont utilisées dans le cadre de leur AMM respective ?**
10. En lien avec la question 3, pouvez-vous préciser explicitement sur quelle édition de la classification se basent les recommandations de l'AURA ? S'il s'agit de la 8e édition, pouvez-vous présenter la prise en charge des patients de stade IIIb ? En effet, il est indiqué lors de la présentation des différentes éditions que les patients de stade IIIb étaient inclus dans l'AMM de nivolumab.

Horizon temporel

11. Pouvez-vous justifier et discuter davantage l'horizon temporel retenu en analyse de référence au regard notamment des données de survie de l'essai CheckMate-816 et des données épidémiologiques disponibles ? En fonction des éléments apportés, une modification de l'horizon temporel pourrait être envisagée en analyse de référence et, à minima, davantage d'analyses de sensibilité en scénarios explorant d'autres horizons temporels sont attendues.

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

12. L'étude KBP-ESCAP 2020 mobilisée pour l'analyse de transposabilité contient une part importante de patients de sexe masculin (81,4% d'hommes). Pouvez-vous discuter la différence observée sur ce paramètre avec la population française d'une part et avec la population de l'essai clinique CheckMate-816 d'autre part ?

13. Pouvez-vous discuter l'absence de patients ayant un score ECOG > 1% dans la population de l'essai CheckMate-816 et l'impact de celle-ci sur les résultats de l'analyse économique ?

Choix et structure du modèle

14. Pouvez-vous justifier davantage le choix de la structure du modèle, compte-tenu des avantages et des limites d'un modèle semi-markovien comparativement à un modèle de survie partitionnée ?

15. Pouvez-vous développer et justifier le rationnel justifiant l'impossibilité de transiter vers l'état « récidive distante » depuis l'état « récidive locorégionale » ? Ce choix pourrait ne pas refléter l'histoire naturelle de la pathologie et avoir un impact important sur les résultats.

Intégration des données cliniques

16. Concernant la modélisation des récidives distinguant les récidives locorégionales et les récidives distantes, la différence de proportion entre les types de récidive est indiquée comme fondée sur un critère de jugement secondaire. Or celui-ci n'apparaît pas dans les critères secondaires hiérarchisés de la description générale de CheckMate-816.

- a. En absence d'une démonstration d'un effet significatif de nivolumab sur le type de récidive survenant, un choix adapté et alternatif est attendu sur ce paramètre. Quel que soit le choix retenu, l'impact sur les résultats devra être exploré dans des analyses de sensibilité en scénario appropriées.**
- b. Le résultat de l'analyse de sensibilité appréciant l'impact de la distribution retenue en analyse de référence et mentionnée dans le rapport technique d'efficience page 85 n'est pas présenté dans le Tableau 105 - Résultats différentiels pour les analyses en scénario.**

17. Au vu des données disponibles et de la restriction de la population dans la demande de remboursement, le choix d'intégrer les données de la population PD-L1 $\geq 1\%$ ou de la population en ITT dans le modèle doit être dûment justifié et discuté afin d'évaluer le choix le plus adapté parmi les deux possibilités. Quel que soit le choix retenu, les analyses de sensibilité permettant une exploration de l'incertitude ainsi qu'une discussion autour de l'impact du choix retenu sur les résultats sont attendues.

- a. Pouvez-vous notamment discuter pour chaque événement (TJR, mortalité pré-progression, mortalité post-progression, survie post-récidive locorégionale et la survie post-récidive distante) le choix fait et explorer l'incertitude liée à ce choix ?**
- b. Les limites de chaque choix doivent être davantage discutées.**

Probabilités de transition

18. Pouvez-vous discuter de la plausibilité clinique d'appliquer une répartition constante cours du temps entre les états récidive locorégionale et récidive distante ?

19. Pouvez-vous présenter un tableau récapitulatif des probabilités de transition intégrées dans le modèle ainsi que de leur méthode d'estimation ?

Gestion de la dimension temporelle, effet traitement et extrapolation

20. Lors de l'extrapolation des paramètres, il est attendu une présentation de l'ensemble des courbes relatives aux fonctions paramétriques envisagées pour l'extrapolation de

chacun des événements et pas seulement les deux distributions ayant les meilleurs scores AIC/BIC.

21. Concernant l'effet traitement :

- a. la notion de « pseudo-guérison » n'est pas décrite. Pouvez-vous davantage préciser ce terme, les implications dans le modèle ainsi que la part de patients concernés ? Les patients se voient-ils attribuer la mortalité de la population générale au-delà de 5 ans dans l'état « sans évènement » ? Veuillez justifier ce choix ainsi que la différence avec une rémission complète.
- b. pouvez-vous justifier le choix d'appliquer un effet traitement constant tout au long de la durée de simulation au regard des données post-protocoles et de la plausibilité clinique ?
- c. en absence d'une argumentation robuste, pouvez-vous retenir un choix plus conservateur modélisant une perte progressive de l'effet traitement à un moment cliniquement jugé et expliqué pertinent ?
- d. conformément au guide méthodologique, pouvez-vous conduire en analyse de sensibilité l'exploration d'un effet traitement relatif nul après la période d'observation, un effet traitement relatif nul après la durée de traitement, un effet traitement relatif décroissant dans le temps ?

Evènements intercurrents

22. Concernant les arrêts de traitements :

- a. pouvez-vous confirmer l'absence d'arrêt de traitement modélisée pour les deux bras ?
- b. en fonction des éléments apportés à la question précédente, pouvez-vous argumenter ce choix compte tenu des données de l'essai CheckMate-816 ?

Explication : la proportion d'arrêts de traitements au cours de l'essai semble faible, toutefois elle n'est pas nulle et peut donc être source d'une incertitude non explorée.

- c. une exploration de l'incertitude liée à ce choix est attendue.

23. Concernant, les traitements ultérieurs :

- a. pouvez-vous discuter le choix de différencier la distribution des stratégies systémiques en fonction du bras de traitement au regard des résultats de l'essai et discuter et la plausibilité clinique d'un tel choix ?
- b. pouvez-vous proposer une analyse de sensibilité en scénario appliquant une distribution des traitements ultérieurs systémiques identique pour les deux bras de traitement ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

De manière générale, la rédaction et la documentation de la partie de la section liée à la méthode d'estimation des scores d'utilité et des résultats obtenus n'est pas étayée. Une mise à jour est attendue. Il attendu en annexe la présentation de l'ensemble des variables testées, des covariables retenues et des facteurs d'ajustement ainsi que la description des données intégrées.

24. Pouvez-vous justifier les arguments justifiant la collecte du questionnaire EQ-5D-3L alors que le questionnaire EQ-5D-5L est actuellement recommandé par le guide sur les choix méthodologiques pour l'évaluation économique de la HAS ?

25. Pouvez-vous justifier le choix d'utiliser des données brutes, sans imputation, des données manquantes ? Une description du processus de gestion des données manquantes est attendue. Pouvez-vous réaliser des analyses de sensibilité confirmant la robustesse du type de données choisies ? A minima, pouvez-vous vous fournir une discussion approfondie de l'impact des données manquantes sur l'incertitude associée aux résultats du modèle ?

26. Le choix du modèle final pour l'estimation des scores d'utilité n'est pas suffisamment étayé. Pouvez-vous justifier et expliciter le choix du modèle et de ses covariables en analyse de référence et notamment la prise en compte de la covariable « nature de la récidive » ?

Explication : le choix du modèle approprié en analyse de référence doit notamment reposer sur les éléments suivants : la pertinence clinique, la significativité des variables, la plausibilité clinique de ces dernières ainsi que les indicateurs relatifs à la qualité d'ajustement des régressions.

27. Pouvez-vous justifier le choix des sources de données utilisées pour les désutilités liées aux EI notamment au regard de leur date de publication ? Une présentation complète de ces sources est également attendue, notamment dans quelles mesures les valeurs de score d'utilité de ces publications sont-elles applicables aux patients simulés dans le modèle.

28. Pouvez-vous développer la méthode utilisée pour estimer les désutilités liées aux EI de grade 3-4 modélisés ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

29. Pouvez-vous argumenter le choix d'une distribution différente du type de chirurgie initiale en fonction du bras de traitement et l'impact de ce choix sur les résultats ?

30. Pouvez-vous justifier le choix de valoriser le coût des chirurgies fondé sur la littérature ?

31. Concernant les traitements ultérieurs adjuvants ou entretien, pouvez-vous justifier la robustesse du choix de différencier en fonction du bras de traitement et discuter de l'impact sur les résultats ? L'incertitude liée à ce choix devra être explorée.

32. Pouvez-vous présenter le détail des calculs des traitements ultérieurs par bras de traitement ? Il est attendu notamment la présentation des coûts par type de récidive.

33. Dans le coût d'administration, le ratio hommes/femmes appliqué pour le calcul de la surface corporelle est de 1 :1. Au regard du ratio de l'essai clinique CheckMate-816 ainsi que du ratio issu de l'étude KBP-ESCAP 2020, pouvez-vous à minima justifier le ratio retenu en analyse de référence ?

34. Compte-tenu de l'information apportée sur la similarité des effets indésirables entre le bras nivolumab + CT et le bras CT, pouvez-vous expliquer la raison rendant les coûts relatifs à la prise en charge des effets indésirables plus élevés dans le bras CT ?

VALIDATION

35. Concernant la validation interne, une description plus détaillée est attendue concernant la comparaison des estimations des différentes survies modélisées avec les résultats de survie de l'essai CheckMate-816 dans la population PD-L1 ≥ 1 % et la population en ITT.

36. Concernant la validation externe, pouvez-vous détailler davantage la construction de la SSE modélisée et apporter une explication sur la surestimation dans le bras CT de cette SSE par rapport à la SSE observée dans l'étude BRONTES ? En effet, contrairement à l'explication avancée pour la surestimation observée pour l'estimation de la TJR modélisée n'est pas transposable puisque la définition même de ces deux survies est différente.
-

ANALYSES DE SENSIBILITE

37. Concernant les analyses de sensibilité probabilistes et en lien avec la question sur les arrêts de traitement, pouvez-vous explorer l'incertitude liée aux durées de traitements dans les deux bras ?
38. Concernant les analyses de sensibilité probabilistes, pouvez-vous apporter des éléments de précision associés aux distributions Normale/Cholesky appliquées ?
-

Analyses d'impact budgétaire

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

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Parts de marché

39. Pouvez-vous présenter différentes hypothèses relatives au rythme de pénétration du nivolumab sur le marché ?
40. Pouvez-vous retenir en analyse de référence l'hypothèse d'un recours à la CT néoadjuvante de 14%, correspondant à l'étude KBP-ESCAP 2020 ?

Intégration des données cliniques

- 41. En lien avec la question 17, pouvez-vous mener des analyses en scénario explorant l'incertitude liée au choix des données intégrées issues de l'essai CheckMate-816 ?**
- 42. De façon transposable à la question 21 et en fonction des éléments de justification apportés, une perte progressive de l'efficacité du traitement en analyse de référence pourra être attendue.**

Coûts

43. De manière générale, pouvez-vous apporter les modifications sur l'identification et la mesure des coûts dans l'analyse de l'impact budgétaire en lien avec les questions sur cette partie dans l'analyse d'efficience ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 : Classification TNM et stades du CBNPC (7 ^e édition) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	36
Figure 2 : Classification TNM et stades du CBNPC (8 ^e édition) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	36
Figure 3 : Résultats sur le critère principal de SSE – Etude CheckMate-816 – Forest plots sur les sous-groupes d'analyses correspondant aux critères de stratification et d'autres sous-groupes d'intérêt (population ITT, gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	37
Figure 4 : Structure du modèle semi-markovien et non-homogène par rapport au temps à 4 états simplifiés - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	40
Figure 5 : Courbes de KM sur le TJR – Etude CheckMate-816 (population PD-L1 \geq 1%, gel de base du 14/10/2022, données d'entrée du modèle) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	41
Figure 6 : Courbes de KM sur la mortalité pré-progression – Etude CheckMate-816 (population ITT, gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	42
Figure 7 : Courbe de KM sur la mortalité pré-progression – Etude CheckMate-816 (population ITT – résultats poolés, gel de base du 14/10/2022, données d'entrée du modèle) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	42
Figure 8 : Courbes de KM sur la survie post-récidive locorégionale par bras – Etude CheckMate-816 (population ITT, gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	44
Figure 9 : Courbe de KM sur la survie post-récidive locorégionale – Etude CheckMate-816 (population ITT – résultats poolés, gel de base du 14/10/2022, données d'entrée du modèle) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	44
Figure 10 : Courbes de KM sur la survie post-récidive distante par bras – Etude CheckMate-816 (population ITT, gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	45
Figure 11 : Courbe de KM sur la survie post-récidive distante – Etude CheckMate-816 (population ITT – résultats poolés, gel de base du 14/10/2022, données d'entrée du modèle) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	46
Figure 12 : Analyse graphique de l'ajustement des fonctions paramétriques Log-normale et Gompertz ajustées au TJR des patients inclus dans les bras nivolumab + CT néoadjuvante et CT néoadjuvante de l'étude CheckMate-816 en population PD-L1 \geq 1% - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	47
Figure 13 : Comparaison du TJR et de la SSE (EFS) dans l'étude CheckMate-816 (population PD-L1 \geq 1%, gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	47

Figure 14 : Extrapolation à 30 ans du TJR des patients inclus dans les bras nivolumab + CT néoadjuvante et CT néoadjuvante de l'étude CheckMate-816 (population PD-L1 \geq 1%) et comparaison aux résultats des méta-analyses de BMS et du NSCLC - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	48
Figure 15 : Analyse graphique de l'ajustement des fonctions paramétriques Gamma généralisée, Log-normale à la mortalité pré-progression des patients de l'étude CheckMate-816 (population ITT) et extrapolation à 30 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	49
Figure 16 : Analyse graphique des fonctions paramétriques Log-normale et Log-logistique ajustées à la survie post-récidive locorégionale des patients de l'étude CheckMate-816 (population ITT) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	50
Figure 17 : Extrapolation à 30 ans (fonctions Log-normale et Log-logistique) de la survie post-récidive locorégionale des patients de l'étude CheckMate-816 (population ITT) et comparaison aux résultats de l'étude de Goldstraw <i>et al.</i> - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	50
Figure 18 : Analyse graphique des fonctions paramétriques Log-normale et Log-logistique ajustées à la survie post-récidive distante des patients de l'étude CheckMate-816 (population ITT) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	51
Figure 19 : Extrapolation à 30 ans (fonctions Log-normale et Log-logistique) de la survie post-récidive distante des patients de l'étude CheckMate-816 (population ITT) en comparaison des résultats de Goldstraw <i>et al.</i> , KN-189 et KN-407 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	51
Figure 20 : Schéma d'administration du questionnaire EQ-5D-3L dans l'étude CheckMate-816 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	58
Figure 21 : Comparaison de la SG modélisée et observée dans l'étude CheckMate-816 (gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	65
Figure 22 : Comparaison pour le bras CT néoadjuvante des courbes de TJR modélisé, de SSE modélisée et de SSE des patients de l'étude BRONTES (validation externe) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	66
Figure 23 : Comparaison de la SG modélisée du bras CT néoadjuvante à la SG des patients de l'étude BRONTES et de l'étude KBP-ESCAP (validation externe) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	66
Figure 24 : Frontière d'efficience de l'analyse coût-utilité (€/QALY) (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	74
Figure 25 : Diagramme en tornade pour l'ASD sur le RDCR de nivolumab + CT néoadjuvante versus CT néoadjuvante (résultats en €/QALY), pour les 15 paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	76
Figure 26 : Résultats des 1 000 itérations de l'ASP - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	76

Figure 27 : Tests de convergence sur les coûts incrémentaux et QALY incrémentaux des ASP - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	77
Figure 28 : Courbe d'acceptabilité de l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	77
Figure 29 : Courbe d'acceptabilité de l'analyse de référence (zoom entre 78% et 92%) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	78
Figure 30 : Population cible de nivolumab en association avec une CT néoadjuvante dans son périmètre de remboursement - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	84
Figure 31 : Modèle de l'AIB - Source : Modèle de l'AIB de l'industriel après échange technique – Février 2024	86
Figure 32 : Coûts cumulés à 5 ans et impact budgétaire selon les situations « sans nivolumab » et « avec nivolumab » par poste de coûts - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	101
Figure 33 : Diagramme en tornade de l'ASD - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	102

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. Essais cliniques en cours	11
Tableau 6. Choix structurants de l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	37
Tableau 7. Comparaison de l'exposition aux molécules de CT néoadjuvante dans le bras comparateur (CheckMate-816) et dans l'étude en vie réelle Bailey <i>et al.</i> (2023) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	38
Tableau 8. Eléments de justification à l'inclusion ou l'exclusion des comparateurs de l'analyse - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	38
Tableau 9 : Comparaison des caractéristiques des patients de l'étude CheckMate-816 en population PD-L1 \geq 1%, en population ITT et des patients français de l'étude de KBP-ESCAP 2020 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	39
Tableau 10. Survie des patients en analyse de référence (durée de simulation : 20 ans) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	40
Tableau 11. Synthèse des sources (population PD-L1 \geq 1% ou ITT) retenues pour la modélisation de l'efficacité (TJR, mortalité pré-progression, survie post-récidive locorégionale et survie post-récidive distante) à partir de l'étude CheckMate-816 dans l'analyse d'efficience - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	40
Tableau 12. Comparaison du nombre d'événements observés et des effectifs de patients en population PD-L1 \geq 1% versus ITT dans l'étude CheckMate-816 pour renseigner la mortalité pré-	

progression, la survie post-récidive locorégionale et la survie post-récidive distante - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	40
Tableau 13. Résultats sur le TJR – Etude CheckMate-816 (population PD-L1 \geq 1%, gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	41
Tableau 14. Résultats sur la mortalité pré-progression – Etude CheckMate-816 (population ITT, gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	41
Tableau 15. Distribution des types de première récidive (locorégionale ou distante) – Etude CheckMate-816 (population PD-L1 \geq 1%, gel de base du 14/10/2022, données d'entrée du modèle) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	43
Tableau 16. Distribution des types de première récidive (locorégionale ou distante) – Etude CheckMate-816 (population ITT, gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	43
Tableau 17. Résultats sur la survie post-récidive locorégionale – Etude CheckMate-816 (population ITT, gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	43
Tableau 18. Résultats sur la survie post-récidive distante – Etude CheckMate-816 (population ITT, gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	45
Tableau 19. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de TJR en population PD-L1 \geq 1% de l'étude CheckMate-816 (approche « jointly fitted ») - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	46
Tableau 20. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de mortalité pré-progression en population ITT de l'étude CheckMate-816 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	48
Tableau 21. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de survie post-récidive locorégionale en population ITT de l'étude CheckMate-816 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	49
Tableau 22. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de survie post-récidive distante en population ITT de l'étude CheckMate-816 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	50
Tableau 23. Synthèse des principaux choix retenus pour renseigner les probabilités de transition du modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	51
Tableau 24. Taux de recours aux différentes stratégies thérapeutiques ultérieures post-récidive possibles selon les bras de traitement de l'étude CheckMate-816 et le type de récidive (population ITT) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	51
Tableau 25. Distribution des traitements systémiques ultérieurs selon les bras de traitement de l'étude CheckMate-816 et le type de récidive (population ITT) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	52
Tableau 26. Estimation de l'occurrence des EI de grades 1 à 4 dans les bras nivolumab + CT néoadjuvante et CT néoadjuvante - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	52

Tableau 27. Part des patients en arrêt de traitement néoadjuvant dans l'étude CheckMate-816 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	54
Tableau 28. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	54
Tableau 29. Taux de remplissage du questionnaire EQ-5D-3L dans l'étude CheckMate-816 (population ITT, gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	58
Tableau 30. Critères d'ajustement du modèle statistique de l'utilité retenu - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	59
Tableau 31. Sources de données utilisées pour les désutilités liées aux EI - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	59
Tableau 32. Valeurs d'utilité par état de santé estimées à partir du MMRM et des réponses au questionnaire EQ-5D-3L dans l'étude CheckMate-816 (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	59
Tableau 33. Données de désutilités liées aux EI de grade 3-4 modélisés - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	59
Tableau 34. Désutilité moyenne annuelle associée aux EI de grade3-4 appliquée par bras de traitement - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	60
Tableau 35. Synthèse des hypothèses et choix de mesure et de valorisation des utilités - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	60
Tableau 36. Résumé des ressources consommées et coûts unitaires ou par cycle en analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	61
Tableau 37. Synthèse des hypothèses et choix de mesure et de valorisation des coûts - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	63
Tableau 38. Comparaison du TJR modélisé et observé dans l'étude CheckMate-816 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	64
Tableau 39. Comparaison de la mortalité pré-progression modélisée et observée dans l'étude CheckMate-816 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	64
Tableau 40. Comparaison de la survie post-récidive locorégionale modélisée et observée dans l'étude CheckMate-816 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	64
Tableau 41. Comparaison de la survie post-récidive distante modélisée et observée dans l'étude CheckMate-816 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	65
Tableau 42. Comparaison de la SG modélisée et observée dans l'étude CheckMate-816 (gel de base du 14/10/2022) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	65
Tableau 43. Comparaison pour le bras CT néoadjuvante du TJR modélisé, de la SSE modélisée et de la SSE des patients de l'étude BRONTES (validation externe) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	65

Tableau 44. Comparaison entre la SG modélisée du bras CT néoadjuvante et la SG des patients de l'étude BRONTES et la SG des patients de la cohorte KBP-ESCAP (validation externe) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	66
Tableau 45. Variations et distributions associées aux paramètres dans les analyses de sensibilité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	67
Tableau 46. Résultats de santé désagrégés par patient, actualisés (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	72
Tableau 47. Résultats de coûts désagrégés par patient, actualisés (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	73
Tableau 48. Résultats actualisés de l'analyse coûts-résultats (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	74
Tableau 49. Résultats associés à la variabilité des 15 paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR de nivolumab + CT néoadjuvante versus CT néoadjuvante dans l'ASD (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	74
Tableau 50. Résultats moyens des ASP pour 1 000 itérations de l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	76
Tableau 51. Distribution des 1 000 simulations de l'ASP sur le plan coût-efficacité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	76
Tableau 52. Résultats différentiels pour les analyses en scénario - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	78
Tableau 53. Population cible estimée entre 2018 et 2024 sur la base d'une augmentation de l'incidence de 1,43% par an - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	84
Tableau 54. Population cible modélisée sur l'horizon temporel de l'analyse - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	85
Tableau 55. Population cible traitée par CT néoadjuvante modélisée sur l'horizon temporel de l'analyse - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	85
Tableau 56. Distribution des parts de marché dans la situation « sans nivolumab » - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	85
Tableau 57. Distribution des parts de marché et populations rejoignes correspondantes dans la situation « avec nivolumab » - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	85
Tableau 58. Variations et distributions associées aux paramètres dans les analyses de sensibilité déterministes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	86
Tableau 59. Synthèse des analyses en scénario communes à l'AIB et l'analyse d'efficience - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	91
Tableau 60. Population cible traitée par CT néoadjuvante modélisée sur l'horizon temporel avec un taux de recours à la CT néoadjuvante de 14% (analyse en scénario 16A) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	92

Tableau 61. Population cible traitée par CT néoadjuvante modélisée sur l'horizon temporel avec un taux de recours à la CT néoadjuvante de 22,0% (analyse en scénario 16B) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	93
Tableau 62. Distribution des parts de marché et populations rejointes dans la situation « avec nivolumab » (analyse en scénario 18B) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	94
Tableau 63. Synthèse des choix méthodologiques proposés dans l'AIB - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	95
Tableau 64. Résultats par poste de coûts et par année pour les situations « sans nivolumab » et « avec nivolumab » (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	96
Tableau 65. Résultats de l'impact budgétaire (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	99
Tableau 66. Résultats associés à la variabilité des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur l'impact budgétaire de nivolumab + CT néoadjuvante et CT néoadjuvante dans l'ASD (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	101
Tableau 67. Résultats de l'impact budgétaire (analyses en scénario) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Février 2024	102

Références bibliographiques

1. INCa. La vie cinq ans après un diagnostic de cancer [Internet]. [cited 2023 Apr 4]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-Synthese>
2. Vansteenkiste J, Crinò L, Dooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Aug;25(8):1462–74.
3. Eberhardt WEE, De Ruysscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015 Aug;26(8):1573–88.
4. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv1–21.
5. Remon J, Soria JC, Peters S, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol.* 2021 Dec;32(12):1637–42.
6. Eberhardt WEE, De Ruysscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology.* 2015 Aug 1;26(8):1573–88.
7. Vansteenkiste J, Crinò L, Dooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Aug;25(8):1462–74.
8. Couraud P, Toffard P, Ranchon D, Merle D, Souquet P, Le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules. [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 20]. Available from: <https://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/texte-integral-sur-le-referentiel/>
9. Bailey H, Lucherini S, Burlison H, Lam P, Vo L, Varol N. Characteristics of patients with resectable non-metastatic non-small cell lung cancer treated with or without neoadjuvant therapy in Europe and Canada: A real-world survey. *Journal of Thoracic Oncology.* 2023 Apr 1;18(4):S96–7.
10. Waser N, Vo L, McKenna M, Penrod JR, Goring S. Real-world treatment patterns in resectable (stages I-III) non-small-cell lung cancer: a systematic literature review. *Future Oncol.* 2022 Apr;18(12):1519–30.
11. Riquet M, Berna P, Fabre E, Arame A, Dujon A, Foucault C, et al. Evolving characteristics of lung cancer: a surgical appraisal. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 May;41(5):1019–24.
12. Debieuvre D, Molinier O, Falchero L, Locher C, Templement-Grangerat D, Meyer N, et al. Lung cancer trends and tumor characteristic changes over 20 years (2000-2020): Results of three French consecutive nationwide prospective cohorts' studies. *Lancet Reg Health Eur.* 2022 Nov;22:100492.
13. Renaud S, Diez-Andreu P, Casabianca P, et al. Pratiques chirurgicales et impacts pronostiques dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) traité par résection pulmonaire en France entre 2015 et 2020 – Étude BRONTES. 2023;
14. Chevalier J, de Poumourville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. *Eur J Health Econ.* 2013 Feb;14(1):57–66.
15. Szende A, Janssen B, Cabases J, editors. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D [Internet]. Dordrecht (NL): Springer; 2014 [cited 2024 Mar 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500356/>
16. Indice des prix à la consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France - Services de santé | Insee [Internet]. [cited 2023 Nov 15]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001763845>
17. Unités communes de dispensation prises en charge en sus | Publication ATIH [Internet]. [cited 2024 Mar 20]. Available from: <https://www.atih.sante.fr/unites-communes-de-dispensation-prises-en-charge-en-sus>
18. ANSM. Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2024 Mar 20]. Available from: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>
19. Assurance Maladie. Tarification des actes de biologie médicale de la BdM_IT [Internet]. [cited 2024 Mar 20]. Available from: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index_presentation.php?p_site=AMELI

20. DGOS. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cited 2024 Mar 20]. Le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie (RIHN). Available from: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/rihn>
21. Assurance Maladie. Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) [Internet]. [cited 2024 Mar 20]. Available from: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/remuneration/consultations-actes/tarifs>
22. Assurance Maladie. Données statistiques [Internet]. [cited 2024 Mar 20]. Available from: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/donnees/liste-complete-tableaux-statistiques>
23. Chouaid C, Loirat D, Clay E, Millier A, Godard C, Fannan A, et al. Cost analysis of adverse events associated with non-small cell lung cancer management in France. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2017 Jul 27;9:443–9.
24. Mickisch G, Gore M, Escudier B, Procopio G, Walzer S, Nijjiten M. Costs of managing adverse events in the treatment of first-line metastatic renal cell carcinoma: bevacizumab in combination with interferon- α 2a compared with sunitinib. *Br J Cancer.* 2010 Jan 5;102(1):80–6.
25. Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cited 2024 Mar 20]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-fre-quents/Cancer-du-poumon>
26. Aggarwal C, Abreu DR, Felip E, Carcereny E, Gottfried M, Wehler T, et al. Prevalence of PD-L1 expression in patients with non-small cell lung cancer screened for enrollment in KEYNOTE-001, -010, and -024. *Annals of Oncology.* 2016 Oct 1;27:vi363.
27. Skov BG, Rørvig SB, Jensen THL, Skov T. The prevalence of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in non-small cell lung cancer in an unselected, consecutive population. *Mod Pathol.* 2020 Jan;33(1):109–17.
28. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2024 Mar 20]. OPDIVO (nivolumab) - CBNPC (cancer bronchique non à petites cellules). Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3471682/fr/opdivo-nivolumab-cbnpc-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules
29. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2008 Oct 21;6:84.
30. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Celli D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 2010 May;26(5):1091–6.
31. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2006 Sep 18;95(6):683–90.
32. Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2008 Dec;62(3):374–80.

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-efficacité
ACMITS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
ACU	Analyse coût-utilité
AFT	<i>Accelerated failure time</i>
AIC	<i>Critère d'information d'Akaike</i>
ALD	Affection longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATIH	Agence Technique de l'Information Hospitalière
AV	Années de vie
AVG	Années de vie gagnées
ASD	Analyse de sensibilité déterministe
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste
BIC	Critère d'information bayésien
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health</i>
CBNPC	Cancer bronchique non à petites cellules
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CPHG	Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux
CT	Chimiothérapie
DEAI	DIRECTION de l'évaluation et de l'accès à l'innovation
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFS	<i>Event free survival</i>
EI	Evènement indésirable
EIG	Evènement indésirable grave
EMA	Agence Européenne des Médicaments
ENC	Echelle Nationale de Coûts à méthodologie commune
EQ-5D-3L	<i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
GHM	Groupe homogène de malades
GHS	Groupe homogène de séjours
GME	Groupe Médico-Economique
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard ratio
HTA	Agence d'évaluation des technologies de santé

IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IC	Intervalle de confiance
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
InVS	Institut national de Veille Sanitaire
IPC	Indice des prix à la consommation
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
ITK	Inhibiteurs de la tyrosine kinase
ITT	Intention de traiter
KM	Kaplan-Meier
MCO	Médecine Chirurgie Obstétrique
MMRM	<i>Mixed model for repeated measures</i>
MPP	Motif principal de prise en charge
MPR	Réponse pathologique majeure
NABM	Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	Odds ratio
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pCR	Réponse pathologique complète
PCR/NGS	<i>Polymerase Chain Reaction / Séquençage nouvelle génération</i>
PD-L1	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PMSI	Programme de Médicalisation du Système d'Information
PPTTC	Prix publics toutes taxes comprises
QALY	<i>Quality Adjusted Life Years</i>
RCP	Résumé des Caractéristiques Produit
RD	Récidive distante
RDCR	Ratio différentiel coût résultat
RIHN	Actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie
RL	Récidive locorégionale
RSL	Revue systématique de la littérature
RT	Radiothérapie
SE	Sans évènement
SG	Survie globale
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMR	Service Médical Rendu
SSE	Survie sans évènement
SSM	Survie sans maladie

SSP	Survie sans progression
SSR	Soins de suite et réadaptation
TEP	Tomographie par émission de positrons
TJR	Temps jusqu'à récidive
TNM	<i>Tumor Node Metastasis</i>
TTP	<i>Time to progression</i>
VAS	Echelle visuelle analogique

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

