

TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Validation d'un avis économique - Avis économique – 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 récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil = 1 % (BRISTOL MYERS SQUIBB) – ECO-EFFI 679

M^{me} CHEVREUL.- On va reprendre le programme. Nous n'avons que quarante-cinq minutes, ce que je vous propose, c'est qu'on passe à la présentation de l'avis économique d'OPDIVO.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je serai toute seule pour la présentation d'aujourd'hui. (*Coupure son*) Je présentais juste le dossier et j'en étais au remerciement des rapporteurs, du référent méthodologique et du chef de projet.

Pour passer rapidement sur le contexte, il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics. Cette demande est superposable à une extension d'indication ayant obtenue l'AMM en juin 2023.

Concernant les revendications de l'industriel, il revendique un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu III dans la stratégie de prise en charge. Pour information, la commission de transparence a octroyé un SMR important, mais une ASMR IV.

Pour le prix revendiqué, il était de 1 240,59 euros toutes taxes comprises par flacon de 12 millilitres. La population cible estimée par l'industriel était de 4 680 patients par an. Le chiffre d'affaires prévisionnel dans l'indication en deuxième année de commercialisation est estimé à [REDACTED] d'euros hors taxe. Enfin, l'industriel revendique uniquement un impact sur les conditions de prise en charge.

Dans ce dossier, nous n'avons pas de contribution de l'association de patients.

Quelques mots concernant le contexte clinique. La pathologie qui nous concerne aujourd'hui, c'est le cancer bronchique non à petites cellules. Il s'agit de la forme histologique la plus importante des cancers pulmonaires, à peu près 85 %. C'est une maladie grave qui engage le pronostic vital à court terme, et qui concerne un nombre important de patients en France. Pour information, l'évaluation du CBNPC repose sur la classification clinique et pathologique TNM.

Pour la prise en charge des patients adultes atteints de CBNPC de stade IA à IIIA résécable, elle repose sur la chirurgie d'exérèse complète et chez certains patients, une chimiothérapie préparatoire ou néoadjuvante peut être proposée.

L'objectif des traitements systémiques néoadjuvants revendiqués par l'industriel au stade opérable, c'est de limiter l'évolution de la maladie le plus tôt possible avant même la chirurgie

pour réduire la taille de la tumeur avant l'opération, ce qui facilite le geste opératoire et améliore le taux de réponse histologique afin de maximiser les chances de guérison.

Dans ce dossier, l'industriel s'appuie sur les données de l'essai clinique CheckMate-816. Il s'agit d'une étude de phase III de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert et en groupe parallèle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de nivolumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine par rapport à la chimiothérapie seule dans le traitement néoadjuvant du cancer bronchique non à petites cellules résécable de stade IB, II ou IIIA sans mutation connue de l'EGFR ou de translocation ALK connue.

Les co-critères principaux de cet essai étaient la réponse pathologique complète et la survie sans événement. Pour les critères secondaires hiérarchisés, nous allons nous concentrer simplement sur la survie globale.

Pour les résultats, on peut voir que pour les deux critères principaux, il y a une supériorité démontrée du bras avec nivolumab sur le bras de comparateur. Néanmoins, je tiens à souligner le fait que, pour la médiane de survie sans événement du bras nivolumab, cette médiane n'avait pas été atteinte. Également pour la survie globale, la médiane de survie n'avait pas été atteinte dans les deux bras de traitement.

Passons à l'analyse d'efficience. L'objectif était d'analyser l'efficience du nivolumab en association à une chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine dans le traitement des patients atteints de CBNPC résécables à haut risque de récurrence. Cet objectif est cohérent par rapport à l'indication de l'AMM et de la demande de remboursement. La perspective adoptée était celle du système de santé et l'horizon temporel était de 20 ans, ce qui nous semble acceptable étant donné l'histoire naturelle de la maladie et des données disponibles issues de l'essai CheckMate-816.

Le taux d'actualisation était de 2,5 %, comme cela est recommandé, et la population d'analyse correspond à la population revendiquée au remboursement et est cohérente avec l'objectif.

Concernant les options comparées, il s'agissait pour l'intervention évaluée du nivolumab en association avec une chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine et pour le comparateur d'un pool des protocoles de chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine issu de l'essai CheckMate. La classe thérapeutique du comparateur est cohérente avec la recommandation et la pratique cohérente. Néanmoins, il y a une incertitude quant à la transportabilité des taux de protocoles modélisés par rapport à la pratique courante française.

En effet, quand l'industriel a fait l'exercice de comparer les protocoles observés dans l'essai CheckMate par rapport aux données françaises, des différences ressortent, notamment une

surreprésentation du protocole pemetrexed et sels de platine dans l'essai clinique par rapport à la pratique courante française. Or, pemetrexed est le seul protocole de chimiothérapie qui a une molécule en liste en sus, ce qui pourrait avoir comme conséquence une surestimation des coûts associés à la chimiothérapie dans les deux bras comparés.

D'autre part, l'industriel n'a pas discuté de l'équivalence d'efficacité entre les protocoles et cela aurait dû être fait au regard d'une répartition des chimiothérapies néoadjuvantes qui est différente entre les deux bras. C'est pour cela qu'on vous propose une réserve mineure sur ce point.

La population simulée se base sur la population de l'essai CheckMate-816. Une analyse de la représentativité a été faite en comparant les caractéristiques de la population simulée aux patients de l'étude KBP-ESCAP 2020. Vous avez sur la droite de la diapositive l'ensemble des caractéristiques qui ont été comparées. Comme vous pouvez le noter, on a une proportion plus importante de stade localement avancé dans la population française par rapport à la population de l'essai CheckMate. Cette différence pourrait se traduire par une survie moindre chez les patients Français en vie réelle. Par ailleurs, le taux de patients ayant des formes épidermoïdes est également différent, ce qui peut aussi avoir un impact sur le pronostic des patients.

Pour ces deux raisons, on vous propose une réserve importante avec l'intitulé suivant « La transposabilité de la population simulée à la population française susceptible d'être traitée n'est pas assurée au regard de la différence observée en matière de stade de la maladie, générant une incertitude non explorée. »

Le modèle présenté par l'industriel est un modèle de type semi-Markov composé de quatre états : état sans événement, les récurrences où on distingue les récurrences locorégionales des récurrences distantes, enfin un état décès. Comme vous pouvez le voir, il y a une absence de transition entre l'état récurrence locorégionale et l'état récurrence distante, ce qui peut interroger et peut induire à une surestimation des récurrences locorégionales. L'industriel justifie cette absence par le fait que cette transition serait implicitement prise en compte par les données sur la mortalité et les données sur les coûts. Néanmoins, il ne discute pas de l'impact de ce choix sur l'estimation des scores d'utilité qui sont dépendants des états de santé, comme on le verra par la suite.

De plus, l'industriel a fait le choix de ne pas avoir recours à des données externes, alors que c'est possible avec ce type de modèle. On aurait attendu une discussion sur les données externes existantes sur cette transition entre les deux types de récurrences, et qui auraient pu être mobilisées dans ce modèle.

Pour ces deux raisons, nous proposons une réserve mineure sur l'absence de modélisation d'une transition entre l'état récurrence locorégionale et l'état récurrence distante.

La durée de simulation est de 20 ans avec des cycles de 21 jours. Ce qui est cohérent avec le rythme d'administration de nivolumab et des protocoles de chimiothérapie.

Les hypothèses d'extrapolation faites par l'industriel nous paraissaient acceptables, notamment le choix de la distribution de types de récurrences et des survies post-récurrences appliquées de manière indépendante du bras de traitement, ce qui était cohérent avec les données de l'essai CheckMate-816, qui ne montraient pas de différence significative entre les deux bras.

Passons maintenant à la méthode d'estimation des probabilités de transition. L'estimation de ces probabilités de transition se base sur les données de l'essai CheckMate et l'estimation du paramètre de TJR, du temps jusqu'à récurrence, et de la distribution des types de récurrences est faite à partir des résultats dérivés de la survie sans événement en population PD-L1 supérieure ou égale à 1 % de l'essai CheckMate-816.

Effectivement, ce choix permet d'être cohérent avec la population correspondant à la demande de remboursement et à l'AMM, néanmoins, les analyses en sous-groupe dans la population PD-L1 supérieure ou égale à 1 % n'étaient pas prévues au protocole. Même si une différence significative est montrée, la puissance de ce test statistique reste discutable. Il aurait été attendu également une analyse de sensibilité en scénario dans la population ITT. D'autant plus que quand on lit les courbes de Kaplan-Meier, on voit que le temps jusqu'à récurrence à 30 mois est plus élevée dans la population PD-L1 supérieure à 1 % que dans la population en ITT.

Pour ces raisons, nous proposons une réserve importante, car l'impact sur les résultats est inconnu. La réserve aurait l'intitulé suivant : « L'estimation de paramètres associés au TJR et l'estimation des distributions associées aux types de récurrences 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. »

Concernant l'estimation des autres paramètres, le choix a été fait de se baser sur les résultats de l'étude CheckMate-816 en population ITT. Ce choix nous semble acceptable, car il permet d'avoir des estimations qui se font sur des données plus robustes. De plus, des analyses en scénario permettent d'explorer l'incertitude liée à ce choix. Dans l'ensemble de ces analyses en scénario, la dominance était maintenue.

Pour les événements intercurrents. Pour les événements indésirables, il s'agissait des événements indésirables ayant une fréquence supérieure ou égale à 5 % de grade 1 à 4 dans l'un des deux bras de ce traitement issu de l'essai clinique CheckMate-816, toutes confondues. Ils sont intégrés en une seule fois au premier cycle, avec un impact sur les coûts et les utilités pour les

événements indésirables de grades 3 et 4 et uniquement sur les coûts pour les événements indésirables de grade 1 et 2.

Le choix de sélectionner les événements indésirables toutes causes confondues en analyse principale aurait dû être discuté par l'industriel. De plus, l'inclusion des événements indésirables de grade 1 et 2 est un choix qui paraît en faveur du bras incluant nivolumab. De plus, la valorisation des coûts de ces événements indésirables est faite à partir d'une étude qui peut engendrer de l'incertitude par sa date de publication, 2010, et également par l'indication qui n'était pas identique. Il aurait été attendu une analyse de sensibilité en scénario excluant les événements indésirables de grade 1 et 2. Pour cela, nous vous proposons une réserve mineure sur ce point.

Pour les durées de traitement, une durée fixe a été appliquée au regard des recommandations et la part des patients ayant arrêté leur traitement néoadjuvant au deuxième et au troisième cycle de traitement, a été prise en compte pour chaque bras de traitement, en se fondant sur les résultats de l'essai clinique.

Enfin, pour les traitements ultérieurs, une distinction a été faite entre les traitements ultérieurs adjuvants ou d'entretien et les traitements ultérieurs post-récidive. Les deux se basent sur des proportions issues de l'essai clinique CheckMate-816 et sont dépendantes du bras de traitement.

Pour les traitements post-récidive, ce choix a un fort impact sur les résultats, notamment du fait du moindre recours de l'immunothérapie pour le bras nivolumab plus chimiothérapie néoadjuvante.

L'industriel argumente ce choix par le mécanisme d'action de l'immunothérapie qui suggère que si on a un premier échec, on pourrait avoir potentiellement une résistance à l'immunothérapie, il sera donc plutôt recommandé de la chimiothérapie en deuxième ligne. Effectivement, on peut se dire que, cliniquement, c'est plausible. Néanmoins, on n'a pas de données actuellement sur ce choix. De plus, les résultats de l'essai CheckMate-816 ne montrent pas de différence entre les deux bras sur ces traitements post-récidives.

De plus, l'analyse de sensibilité en scénario explorant l'impact d'une distribution des traitements systémiques ultérieurs post-récidives identiques entre les deux bras de traitement sur les résultats indique une perte de la dominance avec un RDCR de 1 542 euros par QALY. On reviendra dessus sur les analyses en scénario, mais sachez que c'est la seule analyse de scénario où il y a une perte de dominance.

Pour ces deux raisons, on vous propose une réserve importante concernant les traitements ultérieurs.

Pour l'estimation des scores d'utilité, ils sont estimés à partir des données de qualité de vie collectées dans l'essai CheckMate-816 par le questionnaire EQ-5D-3L à l'inclusion, puis à différents points de recueil tout au long du suivi des patients. La méthode fait appel à un modèle mixte à mesure répétée pour estimer les scores d'utilité pour chaque état de santé et, *in fine*, les scores d'utilité introduits dans le modèle sont indépendants du traitement néoadjuvant reçu.

Des décréments d'utilité ont été appliqués pour les événements indésirables et pour l'âge. La méthode d'estimation des utilités nous paraissait acceptable à l'exception de l'absence de discussion sur la plausibilité clinique de l'inclusion des co-variables dans le modèle mixte à mesures répétées, ainsi que sur les scores d'utilité finalement intégrés dans le modèle.

Pour cela, nous vous proposons une réserve mineure sur l'estimation des scores d'utilité.

Je vous propose de passer sur la méthode d'estimation des coûts qui nous paraissait acceptable. D'autant qu'on a vu tout à l'heure le petit point sur la valorisation des coûts des prix en charge des événements indésirables.

Pour les résultats de l'efficience, sur un horizon temporel de 20 ans, la stratégie nivolumab en association avec la chimiothérapie néoadjuvante est associée à un gain de QALY de 1,37 et génère des économies de 4 167 euros par rapport à la stratégie comprenant seulement la chimiothérapie néoadjuvante. On voit que la stratégie avec nivolumab est dominante.

Les analyses de sensibilité déterministe montrent que, toute chose égale par ailleurs, les trois paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats sont : le coût des traitements ultérieurs en cas de récurrence locorégionale dans les traitements chimiothérapie néoadjuvante ; la part des patients recevant un traitement ultérieur systémique en cas de récurrence locorégionale dans le bras chimiothérapie néoadjuvante ; enfin le coût d'acquisition par sigle de nivolumab plus la chimiothérapie néoadjuvante.

Sur la droite de la diapositive, vous pouvez voir, et comme on l'a vu tout à l'heure, qu'une seule analyse en scénario a montré une perte de dominance. Il s'agit du scénario où la distribution des traitements ultérieurs est identique entre les deux bras de traitement.

Enfin, concernant les analyses de sensibilité probabiliste, la probabilité de 80 % pour l'association nivolumab et chimiothérapie néoadjuvante d'être efficiente est atteinte pour une disposition à payer d'environ 750 euros.

Je passe sur l'impact budgétaire. L'objectif de cet impact budgétaire était d'estimer les conséquences financières annuelles liées à l'introduction de nivolumab. La perspective était l'assurance maladie obligatoire et l'horizon temporel choisi par l'industriel était de cinq ans, avec comme première année d'analyse, 2024. La population d'analyse correspond à la population de

l'indication demandée au remboursement et le calcul de la population cible était cohérent avec celui de la commission de transparence et nous paraissait acceptable.

Les scénarios comparés étaient le scénario sans nivolumab, où l'ensemble des patients sont traités par une chimiothérapie néoadjuvant seule, et le deuxième scénario était le scénario avec nivolumab, où certains patients pouvaient être traités avec l'association nivolumab plus chimiothérapie ou par la chimiothérapie seule.

Concernant les parts de marché, l'hypothèse d'une forte diffusion de nivolumab dès la première année de commercialisation paraît cohérente avec les demandes de prise en charge qui ont été faites dans le cadre de l'accès précoce et par le fait que ce soit la seule molécule qui soit présente sur le marché avec cette indication.

Le modèle de l'impact budgétaire repose sur une approche multi-cohortes ouvertes et les données cliniques mobilisées sont identiques à celles prises en compte dans l'analyse d'efficience et proviennent également de l'essai CheckMate-816. C'est pour cela que l'on vous propose de mettre dans l'analyse d'impact budgétaire les deux réserves importantes en miroir de l'analyse d'efficience concernant la modélisation des traitements systémiques ultérieurs post-récidive et le choix de mobiliser des données en population restreinte pour l'estimation des paramètres de TJR et de la distribution des types de récidives.

Enfin, concernant les résultats, le nombre de patients traités en cumulés sur cinq ans était de 4 720. Dans le scénario avec nivolumab, on voit qu'une majorité de patients recevaient le traitement nivolumab plus chimiothérapie néoadjuvante. L'impact budgétaire cumulé à cinq ans lié à l'introduction de nivolumab entraîne une diminution des dépenses de l'Assurance Maladie. Concernant les analyses en scénario, les scénarios ou les traitements ultérieurs post-récidives ou les traitements adjuvant ou d'entretien sont identiques entre les deux bras de traitement, entraînent une augmentation des dépenses de l'Assurance Maladie.

J'en ai terminé pour la présentation du dossier. Pour la synthèse des réserves, on propose trois réserves importantes et trois réserves mineures pour l'analyse de l'efficience et deux réserves importantes pour l'analyse d'impact budgétaire.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Monsieur Spath, comme vous êtes dans la salle, je vous donne la parole en premier, c'est une façon de choisir, n'est-ce pas ? Monsieur Hernu, vous parlerez par la suite, si cela vous convient. A moins que vous ayez arrangé l'ordre déjà. Parfait, on vous écoute.

M. SPATH.- Merci beaucoup aux chefs de projet pour les échanges, pour la préparation du dossier, et pour la présentation claire et synthétique du dossier d'aujourd'hui qui nous a permis

de gagner quelques minutes de notre retard. Merci à Romain, effectivement à distance, pour les échanges, d'autant plus que c'était son premier dossier.

Comme je l'ai déjà dit la dernière fois, le dossier est en général bien présenté avec de nombreux scénarios pour tester l'incertitude. D'emblée, on a dit qu'on avait plus de confiance dans le dossier, même si, bien sûr, il y a des limites méthodologiques que la cheffe de projet a bien présenté, et sur lesquelles je reviendrai très rapidement à la fin. En effet, ce n'était pas du tout le premier dossier OPDIVO, c'était mon premier dossier OPDIVO, mais pour la CEESP, ce n'était pas du tout le premier dossier OPDIVO. Il était néanmoins intéressant parce que c'était un néoadjuvant avant une chirurgie. Bien sûr, le résultat, je vous ai entendu parler, c'est dominant. Même dans beaucoup de scénarios, ça reste dominant, sauf un, notamment, c'était tout de même très intéressant.

Comme la cheffe de projet l'a dit, c'est tout de même dommage qu'il n'y ait pas eu de contribution d'associations de patients, ce n'est pas le seul dossier non plus où ça manque.

Les choix méthodologiques, comme je l'ai déjà dit dans le rapport, étaient en général bien expliqués, souvent aussi justifiés, et souvent faisant référence à d'anciens avis CEESP, autant OPDIVO que pour d'autres traitements.

Il reste néanmoins quelques limites méthodologiques avec quelques réserves mineures, mais aussi des réserves importantes, notamment là où la dominance est perdue, ou qu'il n'y a pas suffisamment de scénarios détaillés, et que l'incertitude n'est pas suffisamment explorée, en quelque sorte. C'est pour cela qu'on a gardé une réserve importante pour ces trois situations.

M^{me} CHEVREUL.- Merci beaucoup. Monsieur Hernu, je vous passe la parole.

M. HERNU.- Bonjour à tous. D'abord, des remerciements également pour la cheffe de projet pour sa présentation et le fond du dossier, et pour le chef de projet et Hans pour ce travail collaboratif. Je n'ai pas d'éléments d'analyses supplémentaires à rajouter à ce qui a été partagé dans le document et présenté par la cheffe de projet, et ce que vient de rajouter Hans. D'un point de vue de clinicien, je dirais que c'est tout de même une perspective de traitement raisonnable et intéressante pour les nombreux patients qui sont victimes de cette maladie, avec les réserves dont on a parlé dans l'analyse du dossier. Mais c'est un avis globalement favorable.

M^{me} CHEVREUL.- Merci beaucoup. Je laisse la parole aux autres personnes de la salle pour intervenir, pour des questions pour faire des remarques. Quelqu'un souhaite-t-il prendre la parole ? Vous hésitez.

Un intervenant.- inaudible 1.58.55 sur la figure qui a émergé sur la diapositive 8.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- J'ai cru, effectivement...

Une intervenante.- Il y a quelque chose qui ne collait pas et comme je n'ai pas bien vu les chiffres. Les proportions de stade dans la population française par rapport à la population étrangère, si tu as plus de...

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Non, pardon, en fait, KBP-ESCAP 2020, ce sont des patients français.

L'intervenante précédente.- D'accord, c'était la représentativité aux populations françaises par rapport à l'essai, c'était ça ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Voilà. Effectivement, on voit que dans les stades IA, IB, II et IIIA, entre les patients simulés et les patients de la population française, il y a une différence. Cela n'a pas été discuté, j'ai oublié de le dire, mais il n'y a pas eu d'analyse de sensibilité, donc on peut s'attendre à ce qu'il y ait une incertitude sur la transposabilité et donc un impact potentiel sur les résultats.

Un chef de projet, pour la HAS.- OK. Et même c'est plutôt favorable au produit.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Autre question, remarque ?

L'intervenante précédente.- La deuxième remarque qu'on s'était faite, c'était sur l'horizon temporel. On a regardé un peu les durées de vie, c'est 20 ans. J'avais trouvé au départ que c'était un peu long, mais finalement, sur la totalité de la cohorte qu'on vient de vérifier, il y a encore 3 % de personnes survivantes à 20 ans sur l'ensemble des cancers.

M. BERDAÏ.- Sachant que c'est une cohorte qui a été jusqu'à 2021, et que depuis, on a un certain nombre de thérapies ciblées. Ceci dit, on les exclut, je pense notamment aux anti-ALK ou autres. Oui, donc ma remarque est nulle et non avenue.

M. SPATH.- Une réponse par rapport à l'horizon temporel. Après l'échange technique, ça a été ramené de 30 à 20 ans. Même l'analyse de sensibilité à 10 ans, le produit reste dominant. C'est ce qui nous a rassurés effectivement aussi.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Dans les analyses de sensibilité avec une réduction de l'horizon temporel, il y avait dans tous les cas un maintien de la dominance.

M^{me} CHEVREUL.- Merci, il faut que tu nous remettes la synthèse des réserves.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je vais faire la conclusion, si cela vous va. Ce que nous vous proposons, c'est un rappel de l'objectif, puis dans la partie conformité méthodologique, nous faisons une synthèse des réserves qui ont été soulevées pour l'analyse d'efficacité, avec notamment un point sur les trois réserves importantes.

Dans la partie efficience, nous rappelons les résultats principaux de ce dossier concernant l'analyse d'efficience et nous mettons aussi en avant dans les analyses de sensibilité, les paramètres qui ont le plus d'impact sur les résultats.

Sur l'impact budgétaire, nous rappelons le nombre de réserves qui ont été appliquées et les résultats principaux.

Si cela vous va, je passe directement à la conclusion de la commission. Étant donné ce qui procède, la commission d'évaluation économique et de santé publique conclut que, au prix revendiqué de 1 240,59 euros toutes taxes comprises par flacon de 12 millilitres et selon les choix méthodologiques retenus par l'industriel, la stratégie néoadjuvante composée de nivolumab plus chimiothérapie est associée à un gain de 1,59 année de vie gagnée et 1,37 QALY par rapport à la stratégie néoadjuvante composée de la chimiothérapie seule.

Le coût d'acquisition des traitements néoadjuvants représente 28 % du total des coûts actualisés du bras nivolumab plus chimiothérapie. Il nous semblait important de préciser que la part des traitements ultérieurs représente 34 % dans le bras nivolumab plus chimiothérapie et 58 % dans le bras chimiothérapie seul.

La probabilité de 80 % pour nivolumab d'être efficient est atteinte pour une disposition à payer d'environ 750 euros. 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.

Enfin, la dominance de la stratégie nivolumab plus chimiothérapie, et les résultats de l'analyse de l'impact budgétaire sont toutefois emprunts 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 différences statistiques accompagnant l'application de distribution des traitements systémiques ultérieurs post-récidive différentes selon le bras de traitement.

Par rapport au projet d'avis qui nous avait été envoyé, on a intégré des propositions de modification qui nous ont été envoyées depuis.

M^{me} CHEVREUL.- D'accord. Maintenant, on passe du vote pour savoir si on est favorable ou pas. On va laisser la parole à Samantha.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- J'ai 19 pour.

M^{me} CHEVREUL.- Parfait.