



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Opdivo[®] (nivolumab)

Cancer bronchique non à petites cellules
Epidermoïde (2^{ème} ligne)

Date de validation par la CEESP : 8 décembre 2015

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Sommaire

Abréviations	4
1. Avis de la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique	5
1.1 Objectif et contexte de l'étude	5
1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS.....	5
1.2.1 Analyse coût-résultat	5
1.2.2 Analyse d'impact budgétaire	5
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficacité.....	5
1.4 Données complémentaires.....	7
2. Synthèse de l'analyse critique	8
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	9
3.1 Objet de la demande	9
3.2 Produit et indication concernés par la demande.....	9
3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	10
3.4 Historique du remboursement	10
3.5 Documents support de l'analyse critique	11
4. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique	12
4.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée.....	12
4.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs	12
4.1.2 Analyse critique de l'objectif	12
4.2 Choix structurants concernant l'étude économique	12
4.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs	12
4.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants.....	13
4.3 La modélisation	14
4.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs	14
4.4 Mesure et valorisation des états de santé.....	22
4.5 Mesure et valorisation des coûts.....	24
4.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs	24
4.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts	27
4.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité	28
4.6.1 Présentation par les auteurs.....	28
4.6.2 Analyse critique des résultats et de l'incertitude.....	34
4.7 Commentaires généraux	36
5. Annexe 3 – Echange avec l'industriel	37
Bibliographie	44

Abréviations

ALD.....	affection de longue durée
AMM.....	autorisation de mise sur le marché
ANSM....	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR....	amélioration du service médical rendu
ATU.....	autorisation temporaire d'utilisation
BMS.....	Bristol-Myers Squibb
CBNPC...	Cancer bronchique non à petites cellules
CEESP..	Commission évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
ENCC....	échelle nationale des coûts complets
HAS.....	Haute Autorité de santé
INCa.....	Institut national du cancer
OS.....	survie globale (<i>overall survival</i>)
PD-1.....	<i>Programmed Death-1</i>
PFHT.....	prix fabricant hors taxes
PFS.....	survie sans progression (<i>progression free survival</i>)
PMSI	programme médicalisé des systèmes d'information
PPTTC ..	prix public toutes taxes comprises
QALY	<i>quality adjusted life year</i>
RCP	résumé des caractéristiques du produit
RDCR....	ratio différentiel coût-résultat
TTC.....	toutes taxes comprises

1. Avis de la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'étude présentée par l'industriel évalue l'efficacité du nivolumab (Opdivo®) dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé (stade IIIb) ou métastatique (stade IV) après une chimiothérapie antérieure.

Cette évaluation soutient une demande d'inscription des laboratoires Bristol-Myers-Squibb sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, pour laquelle l'industriel revendique une ASMR de niveau II.

La demande d'inscription répond aux critères énoncés par le décret n° 2012-1116 du 02 octobre 2012.

1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

1.2.1 Analyse coût-résultat

La méthode sur laquelle repose l'évaluation médico-économique relative au nivolumab est acceptable, bien qu'elle soulève des réserves mineures.

Ces réserves sont détaillées dans l'annexe et présentées dans le tableau de synthèse page 8.

1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

Le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficacité

Objectif de l'évaluation et portée de la conclusion

La CEESP attire l'attention sur le fait qu'Opdivo® fait actuellement l'objet de deux dépôts de dossiers auprès de la CEESP, et que de nombreuses demandes d'extensions d'indications sont à envisager.

A ce jour, nivolumab dispose d'une autre indication dans le mélanome, d'ATU dans le cancer bronchique (autre que le sous-type épidermoïde) et le lymphome hodgkinien. Ces indications sont définies sur des populations cibles relativement peu importantes, mais des essais sont en cours qui laissent présager, pour la classe des anti-PD-1, une population cible très large dans les années à venir.

Au jour de la rédaction de cet avis, 18 essais cliniques de phase III sponsorisés par BMS sont enregistrés pour Nivolumab sur clinical.trial.gov pour le cancer du poumon (CBNPC épidermoïde, CBNPC non-épidermoïde, CBPC ; maintenance en première ligne et rechute) ou d'autres tumeurs (mélanome, cancer du rein, cancer de la tête et du cou, carcinome hépatocellulaire, glioblastome). Par ailleurs, 43 études de phase II sont également enregistrées (indications non précédemment citées : Lymphome non-hodgkinien, lymphome hodgkinien, lymphome folliculaire, cancer du côlon, cancer de la vessie, leucémie myéloïde aiguë, leucémie lymphoïde chronique, syndrome myélo-dysplasique, mésothéliome malin, cancer du sein, carcinome ovarien, et autres tumeurs solides).

La CEESP souligne que sa conclusion ne porte donc que sur une population restreinte par rapport à celle pour laquelle une demande d'inscription du nivolumab est déposée. La négociation aboutira néanmoins à un seul prix et aura un effet déterminant, d'une part, sur le prix du nivolumab dans d'autres indications et, d'autre part, sur le prix d'autres molécules en cours d'évaluation dans le traitement du mélanome ou du cancer bronchique.

Evaluation de l'efficacité de nivolumab dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique préalablement traité par une chimiothérapie antérieure.

La CEESP considère comme valide le RDCR de nivolumab versus docétaxel, chez des patients en deuxième ligne du CBNPC épidermoïde stade IIIb/IV ayant un ECOG≤1, estimé à 140 106 €/QALY sur un horizon temporel de 10 ans.

Deux analyses en scénario permettent d'estimer les RDCR associés à des choix de modélisation plus favorables (partage de flacon, durée maximale de traitement) ou au contraire défavorables au produit (Horizon temporel plus court, extrapolation de la survie). Les RDCR estimés sont respectivement de 84 883 €/QALY et de 170 158 €/QALY.

Lorsque le prix est réduit de 20% et 46%, le RDCR est réduit respectivement de 18% et 43%, pour atteindre 114 263 €/QALY et 80 161 €/QALY.

La frontière d'efficacité, qui est composée de l'ensemble des traitements qui présentent la meilleure efficacité pour un coût donné, à savoir Docétaxel et Nivolumab, n'est pas modifiée par les différentes analyses de sensibilité. En revanche, la valeur du RDCR est fortement incertaine.

La durée de traitement génère une incertitude forte. Dans l'analyse de référence, il est fait l'hypothèse que les patients sont traités jusqu'à progression de la maladie. Si un arrêt de traitement est modélisé après 96 ou 52 semaines chez les patients longs répondeurs, cela se traduit par une amélioration de l'efficacité de Nivolumab de 31% à 48% (soit 96 043 €/QALY et 73 493 €/QALY).

Compte tenu des données disponibles, l'extrapolation de l'effet des traitements sur la survie jusqu'à 10 ans est incertaine. Par exemple, le choix d'une autre fonction paramétrique pour estimer la survie globale sous docétaxel augmente le RDCR de 12% (157 471 €/QALY). D'autre part, en appliquant la variabilité du hasard ratio correspondant à l'intervalle de confiance observé dans l'essai de phase III de nivolumab pour la survie globale (HR=0.59 ; IC95% 0.44 – 0.79), le RDCR varie entre 88 533 €/QALY et 263 159 €/QALY (-37% ; +88%). En réduisant la durée de simulation à 5 ans (pour réduire l'incertitude), le RDCR augmente.

Quels que soient les efforts fournis pour obtenir les données les plus robustes, les données de résultat et de coût contiennent nécessairement une part de variabilité et d'incertitude. Dans cette analyse, il faut que la collectivité soit prête à payer plus de 208 000€ par QALY pour être sûre à 80% de l'efficacité de nivolumab versus docétaxel.

L'efficacité de nivolumab versus docétaxel en vie réelle dépendra majoritairement des règles d'arrêt de traitement, de l'utilisation des reliquats et des résultats de survie à long terme.

L'efficacité de Nivolumab est directement dépendante des futures pratiques de prescription, notamment des règles d'arrêt de traitement pour les patients longs-répondeurs, et des possibilités d'utilisation des reliquats. L'analyse du scénario optimiste montre que l'efficacité de nivolumab sera améliorée, si des règles d'arrêt de traitement avant progression sont définies chez les patients longs répondeurs et que les pratiques permettent une utilisation optimale des reliquats. Une étude est en cours pour évaluer l'impact de durées de traitement limitées chez les patients longs répondeurs et les résultats seront disponibles en 2017.

Elle est également dépendante de l'efficacité de nivolumab en vie réelle et en particulier de la durée de survie globale des patients. L'analyse du scénario pessimiste montre que l'efficacité de nivolumab sera dégradée si la durée de survie globale est surestimée dans le modèle.

Considérant l'état actuel des connaissances, la CEESP conclut les points suivants.

- Nivolumab se situe sur la frontière d'efficacité dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé (stade IIIb) ou métastatique (stade IV) préalablement traité par une chimiothérapie antérieure.
- La CEESP souligne le caractère très élevé du rapport coût-résultat de nivolumab versus docétaxel, estimé à 140 106 €/QALY, et atteignant un montant de 208 000 € pour un degré de confiance de 80%.
- La transposition de ce résultat en vie réelle n'est pas garantie et dépendra majoritairement des règles d'arrêt de traitement, de l'utilisation des reliquats et des résultats de survie à long terme.
- Lorsqu'une baisse de 20% et 46% du prix de nivolumab est simulée, le RDCR est diminué respectivement de 18% (114 263 €/QALY) et 43% (80 161€/QALY).
- Cette évaluation ne peut être extrapolée en dehors du contexte dans lequel elle a été réalisée. Premièrement, l'efficacité de nivolumab est estimée versus chimiothérapie, et n'intègre pas les immunothérapies en cours de développement. Deuxièmement, l'efficacité de nivolumab est estimée dans une indication concernant une population cible peu importante (2^{ème} ligne du CBNPC épidermoïde stade IIIb/IV, ECOG 0-1) et ne présage pas de l'efficacité du produit dans ses autres indications présentes et à venir.
- Nivolumab est un produit innovant, au même titre que d'autres immunothérapies, la CEESP souligne :
 - l'importance qu'il y aura à entreprendre une (ré-) évaluation de classe afin de positionner chaque produit les uns par rapport aux autres dans la stratégie et de permettre une révision du prix à courte échéance ;
 - les enjeux en termes de taille de la population cible et d'impact financier soulevés par le développement de ces produits, reposant sur un mécanisme d'action non ciblé sur une localisation spécifique, lesquels enjeux nécessiteraient une réflexion qui dépasse celle de cet avis d'efficacité.

1.4 Données complémentaires

Il est attendu que des données soient produites afin de renseigner les deux principales sources d'incertitude que sont : la durée maximale de traitement chez les patients longs répondeurs (règle d'arrêt de traitement) ; la survie à 5 ans.

Considérant le coût du traitement annuel par patient attendu, un impact budgétaire devra être réalisé.

2. Synthèse de l'analyse critique

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux¹.

- 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 de l'analyse critique de l'évaluation économique

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Analyses post-hoc en sous-groupe (20% effectif des essais cliniques) pour ramucirumab et erlotinib sans description des caractéristiques des sous-populations.	-		
Hypothèse non étayée de stabilité de l'effet de nivolumab versus docétaxel dans le temps (utilisation d'un HR constant)	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Non présentation des études dont sont extraits les coûts	-		
Non validation des volumes de consommation anglais	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Absence d'analyses de sensibilité <ul style="list-style-type: none"> - Sur une durée de traitement plus longue (diagnostic de progression plus tardif en pratique courante, traitement post-progression). - Sur la stabilité de l'effet de nivolumab versus docétaxel dans le temps 	-		

¹ Cette classification indique l'impact des éléments de méthodologie sur la robustesse des conclusions de l'analyse économique, indépendamment des raisons pour lesquelles un élément est jugé non conforme aux recommandations en vigueur (choix méthodologique non pertinent, manque de justification, non disponibilité des données, etc.).

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

L'évaluation économique de nivolumab (Opdivo®) en deuxième ligne chez des patients précédemment traités pour un CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique est déposée auprès de la CEESP par le laboratoire Bristol-Myers Squibb (BMS) dans le cadre d'une première inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande entre dans le cadre du décret du 2 octobre n°2012-116. L'industriel revendique :

- Une ASMR II pour son indication ;
- un impact attendu sur les dépenses de l'Assurance Maladie de [REDACTED] après 2 années de commercialisation ;
- un impact sur l'organisation des soins (administration plus fréquente et diminution de la fréquence des effets indésirables).

3.2 Produit et indication concernés par la demande

Le nivolumab est un des représentants d'une nouvelle classe thérapeutique constituée par les inhibiteurs du récepteur PD-1 (*Programmed Death-1*) des lymphocytes T. Ces anticorps monoclonaux ont une activité antinéoplasique en empêchant l'inactivation des lymphocytes T par les cellules tumorales liées aux récepteurs PD-1 des cellules T.

► Indications concernées par la demande

Le produit est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé (stade IIIb) ou métastatique (stade IV) après une chimiothérapie antérieure.

La demande d'inscription correspond à l'indication de l'AMM.

En 2012, le cancer du poumon se situait en France au quatrième rang des cancers en termes d'incidence (39 500 nouveaux cas) et au premier rang en termes de mortalité avec 30 000 décès (20 %). En France, les CBNPC représentent environ 85 % des cancers du poumon. Le type épidermoïdes représente environ 25 à 30% des CBNPC [Locher C et al. 2013].

► Stratégie thérapeutique

Les recommandations françaises de traitement les plus récentes pour le CBNPC ont été émises en mars 2015 par l'Institut national du cancer (INCa). Les dernières recommandations européennes datent d'août 2014 [ESMO 2014].

Concernant les patients atteints d'un CBNPC de type épidermoïde, les stratégies thérapeutiques recommandées en deuxième ligne sont :

- Docétaxel, administrée en perfusion intra-veineuse de 60 minutes (toutes les 3 semaines ou hebdomadaire)
- Erlotinib per os (tous les jours), si les patients ne sont pas éligibles à la chimiothérapie ou si l'index de performance est altéré.
- « Toute autre molécule » après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Les essais de docétaxel et erlotinib, publiés au début des années 2000, à l'origine de ces recommandations, les avaient comparés respectivement aux soins de support et à un placebo chez des patients CBNPC tous types histologiques confondus. Les survies globales médianes passaient de 4,6 à 7,5 mois pour docétaxel (log-rank $p=0,047$) chez des patients en bon état général (PS 0-2) et de 4,7 à 6,7 mois pour erlotinib (HR= 0,70; IC95% : 0,58-0,85 ; $p<0,001$) chez des patients non

éligibles à la chimiothérapie dont certains avec des indices de performance dégradé (PS 3). [Shepherd FA 2000 ; Shepherd FA 2005]

► Place dans la stratégie thérapeutique

Au vu des résultats de l'essai clinique Checkmate 017, le laboratoire BMS considère que nivolumab devrait être positionné comme le traitement à privilégier pour les patients atteints de CBNPC avancé, après échec d'une chimiothérapie antérieure.

La posologie recommandée est de 3 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les deux semaines. D'après le résumé des caractéristiques du produit (RCP), le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.

► Population cible

La population cible de Opdivo® est définie par les patients adultes diagnostiqués avec un CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique éligibles à un traitement après au moins une première ligne de chimiothérapie. La taille de cette population cible a été estimée par l'industriel à 3 120 patients par an en France et ce à partir :

- Des données d'incidence du CBNPC publiées par l'INCa
- La part de patients avec un sous-type épidermoïde de stade IIIb/IV, observée par une étude française prospective multicentrique (119 centres) [Debieuvre D 2014]
- La part de patients recevant une deuxième ligne de traitement, observée par une étude française rétrospective financée par le laboratoire et incluant 320 dossiers médicaux dans cette indication. [BMS LENS]

D'après l'industriel, la population rejointe à 2 ans est estimée à [REDACTED] patients par an.

3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

L'autorisation européenne de mise sur le marché de nivolumab dans l'indication concernée par la demande a été accordée le 20 juillet 2015.

Avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), le nivolumab bénéficiait, dans l'indication du CBNPC, d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative octroyée par l'ANSM en janvier 2015 et d'une ATU de cohorte octroyée en mai 2015.

Le nivolumab a fait l'objet de deux procédures d'enregistrement parallèles auprès de l'EMA, une dans le mélanome avancé sous le nom de marque Opdivo®, et une dans le CBNPC. Les deux AMM ont fait l'objet d'une procédure de réconciliation afin d'intégrer l'indication traitement du CBNPC à l'AMM Opdivo®.

3.4 Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication du CBNPC. Une autre demande de remboursement est actuellement en cours dans le mélanome avancé.

Opdivo existe en flacon de 4 mL et 10 mL à la concentration de 10 mg/mL.

Le laboratoire revendique un PFHT de [REDACTED] € ([REDACTED] € PPTTC) pour un flacon de 10 ml (100 mg) et [REDACTED] € PPTTC pour un flacon de 4 ml (40 mg).

Selon l'industriel, la dépense annuelle moyenne par patient à ce prix est estimée à [REDACTED] € PPTTC ([REDACTED] € PFHT).

Cette dépense annuelle est calculée d'après la dose recommandée de Nivolumab (3 mg/kg), administrée toutes les 2 semaines et un prix de [REDACTED] €/mg PFHT (soit [REDACTED] €/mg PPTTC). Les hypothèses suivantes sont retenues par l'industriel dans le calcul :

- un partage absolu des flacons (c.-à-d. une absence de prise en compte des coûts liés aux pertes de reliquat) ;
- un poids moyen de 70 kilogrammes par patient.

Ce montant correspond donc à l'utilisation de 5,25 flacons de 40 mg de nivolumab, à chaque cycle, pendant 12 mois.

En comptabilisant les pertes de reliquat (hypothèse plus probable compte tenu de la durée de conservation du produit et de la taille de la population cible actuelle), ce prix annuel moyen serait de [REDACTED] € PFHT, correspondant à 6 flacons de 40mg de Nivolumab à chaque cycle.

Le montant remboursable annuel attendu à deux ans (2017) au prix revendiqué est estimé à [REDACTED] TTC dans la population CBNPC de type épidermoïde, sous l'hypothèse d'une population rejointe à deux ans estimée à [REDACTED] patients. La médiane de durée de traitement de l'essai Checkmate 017 a été utilisée pour réaliser ce calcul, soit 6 mois pour les patients en deuxième ligne et 4,5 mois pour les patients en 3^{ème} ligne (hypothèse de décote de 25% en 3^{ème} ligne).

3.5 Documents support de l'analyse critique

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 19 août 2015) ;
- Rapport technique « Economic model for nivolumab for the treatment of squamous non-small cell lung cancer » et ses annexes ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 4 novembre 2015.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel le 20 octobre 2015. Une réponse écrite a été fournie le 4 novembre 2015. L'analyse critique tient compte de ces réponses.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (« CE model_Nivolumab_NSCLC_France_FINAL » et « HAS_base_case04Nov ») ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

4. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique

4.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée

4.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs

L'évaluation a pour objectif d'analyser l'efficacité de nivolumab par rapport à ses alternatives thérapeutiques en deuxième ligne chez des patients précédemment traités pour un CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique.

L'analyse médico-économique en 3^{ème} ligne n'a pas été conduite par l'industriel pour les raisons suivantes :

- faible population cible (21,8% des patients prennent un traitement en 3^{ème} ligne, ce qui représente environ [REDACTED] patients pour Nivolumab) ;
- pas de données comparatives en 3^{ème} ligne et plus (Etude CA209063)
- les immunothérapies actuellement en développement (pembrolizumab et atezolizumab) ne vont pas entraîner une augmentation de l'utilisation de nivolumab en 3^{ème} ligne. D'après les auteurs, les PD1/PDL1 ne s'utilisent pas successivement.

4.1.2 Analyse critique de l'objectif

L'analyse évalue l'efficacité de nivolumab en deuxième ligne de traitement seulement, et non après l'échec d'une 2^{ème} ligne de traitement. Cette simplification est acceptable au regard des données cliniques disponibles et des arguments de l'industriel.

4.2 Choix structurants concernant l'étude économique

4.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'étude réalisée est une analyse coût-utilité dont le résultat est exprimé en coût par QALY.

L'étude est complétée par une analyse de type coût-efficacité dont le critère de résultat de santé est le nombre d'années de vie gagnées.

► La perspective

La perspective retenue est qualifiée de « health care payer », avec une référence à la notion de perspective collective dans la partie spécifique à la France.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel est fixé à 10 ans sur avis d'experts dans l'analyse de référence. Deux analyses de sensibilité sont présentées avec des horizons de 5 ans et 15 ans.

Le taux d'actualisation est de 4%. Il est appliqué aux coûts et aux résultats de chaque traitement.

► La population d'analyse

La population d'analyse retenue pour l'évaluation économique dans l'analyse de référence est celle des patients atteints d'un CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique en 2^{ème} ligne de traitement.

► Les stratégies comparées

Les stratégies thérapeutiques retenues dans l'analyse ont été sélectionnées à partir des recommandations actuelles en France et des données de la littérature. Les comparateurs retenus dans l'évaluation médico-économique sont les suivants :

- Docétaxel (toutes les 3 semaines)
- Docétaxel hebdomadaire
- Erlotinib
- Ramucirumab + Docétaxel

Les auteurs précisent que Ramucirumab n'a pas d'AMM en France, ni d'ATU dans la population d'analyse.

Deux traitements administrés en pratique courante (Gemcitabine et Vinorelbine) n'ont pas été inclus dans l'analyse. Ces traitements ne disposent pas d'une AMM en 2nde ligne et ne sont pas recommandés par l'INCA en 2nde ligne dans la population d'analyse. En termes de données cliniques, Gemcitabine et Vinorelbine ne disposent pas de données cliniques dans la population d'analyse. Selon l'industriel, il n'est pas attendu une efficacité supérieure à Docetaxel et les coûts de traitement et d'administration attendus sont supérieurs. Ces deux produits seraient donc *a priori* identifiés comme dominés par Docetaxel en 2nde ligne ; l'impact de leur non inclusion serait donc nul.

Enfin, des immunothérapies sont en cours de développement (pembrolizumab, MPDL3280A, MEDI4736), mais aucune donnée n'est actuellement disponible pour permettre leur prise en compte dans l'analyse.

4.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

Le choix d'une analyse principale de type coût-utilité complétée par une analyse coût-efficacité prenant l'année de vie gagnée comme critère de résultat est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

► La perspective

Le guide HAS définit la perspective collective comme suffisamment large pour tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par les interventions, que ce soit en termes d'effets de santé ou de financement. La perspective adoptée est qualifiée de collective dans la partie spécifique à la France sans lien véritable avec cette définition. La perspective retenue se rapproche davantage d'une perspective « health care payer » couvrant l'assurance maladie et les patients.

► L'horizon temporel et l'actualisation

Les récents résultats non publiés (*data on file*) de CheckMate 003 montrent une survie absolue de 14,9% à 4 ans pour Nivolumab. Ainsi, un horizon temporel de 5 ans ne serait pas suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coût et de résultat attendus de Nivolumab avec les hypothèses de survie sélectionnées par BMS (ex : choix de la fonction paramétrique, HR constant). Bien qu'il génère des incertitudes, l'horizon temporel de 10 ans est acceptable en analyse de référence au vu du nombre de survivant observé dans le bras Nivolumab à 4 ans.

Le taux d'actualisation retenu dans l'analyse de référence est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

► La population d'analyse

La définition de la population d'analyse est cohérente avec l'objectif de l'évaluation économique.

► Les stratégies comparées

Docétaxel et Erlotinib sont les deux comparateurs les plus pertinents, puisqu'ils sont explicitement recommandés par l'INCa comme traitement de 2^{ième} ligne chez des patients atteints d'un CBNPC métastatique de type épidermoïde.

L'introduction des autres comparateurs dans le modèle est pertinente mais souffre de limites qui en réduisent l'intérêt.

- La stratégie étudiée avec une fréquence hebdomadaire de Docétaxel est pertinente, mais en l'état peu informative. En effet, il est supposé que cette stratégie est équivalente à une administration toutes les 3 semaines en termes d'efficacité et de tolérance, alors qu'elle est plus coûteuse. Elle est donc logiquement dominée.
- L'introduction de l'association Ramucirumab et Docétaxel est fragile, dans la mesure où elle ne fait l'objet ni d'une ATU ni d'une AMM dans l'indication revendiquée.

A titre informatif, erlotinib et docetaxel hebdomadaire à plus faible dose, semblent être utilisés en pratique dans des situations où les patients ont une performance altérée (indice de performance ECOG élevé, PS \geq 2). Nivolumab a été évalué dans une population avec un score de performance \leq 1. Le comparateur le plus pertinent de l'analyse d'efficacité est donc docetaxel (toutes les trois semaines), comparateur de l'essai clinique de phase III et traitement de référence en France.

L'absence de prise en compte de Gemcitabine, Vinorelbine, crizotinib et pembrolizumab, dans le modèle est justifié et il n'est pas attendu d'impact sur les conclusions.

4.3 La modélisation

4.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs

► La population simulée

La population simulée dans les bras Nivolumab et Docetaxel correspond à la population incluse dans l'essai CheckMate, à l'exclusion du poids moyen utilisé pour estimer les coûts de traitement, qui est celui observé dans l'étude BMS LENS² (70kg). Ce poids est proche du poids observé dans le cadre de l'ATU de Nivolumab (69,1kg).

Les patients inclus dans l'essai CheckMate sont principalement des hommes (76.5%), l'âge moyen est de 63 ans. Le statut de performance, mesuré par le score ECOG, était le plus souvent de 1 (76% ; score 0=24%). Les patients présentaient majoritairement une maladie à un stade métastatique de stade IV (80% ; stade IIIB=20%).

La population simulée dans les bras Erlotinib et Ramucirumab/docetaxel correspond à la population des sous-groupes épidermoïdes des essais de Garassino 2013 et Garon 2014, pour lesquelles les caractéristiques patients ne sont pas reportées.

Les auteurs discutent néanmoins des caractéristiques des patients des populations ITT de ces deux essais (toutes histologies) en comparaison à celle de CheckMate 017 (histologie épidermoïde). Ils précisent que les caractéristiques générales des patients des 3 essais sont globalement semblables (âge médian autour de 65 ans, une majorité d'homme, actuels ou anciens fumeurs). Des différences existent concernant le statut de performance ECOG et le stade de la maladie. Dans l'essai Garassino et al. (erlotinib), certains patients ont un ECOG \geq 2 (7%). Dans l'essai Garon et al. (Ramucirumab), tous les patients sont en stade IV.

Selon l'industriel, en l'absence d'une description des sous-groupes épidermoïdes ne représentant qu'environ 20% des patients des essais Garassino et al. 2013 et Garon et al 2014, il n'est pas possible d'exclure l'existence d'une hétérogénéité des populations de ces essais réduisant leur comparabilité.

² Etude rétrospective française financé par l'industriel (*chart review*)

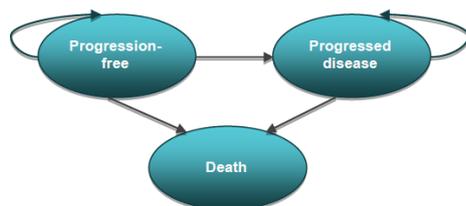
► La structure du modèle

Type de modèle

Le modèle est un modèle de cohorte de type « aire sous la courbe » (*partitioned survival model*) à 3 états de santé.

États du modèle

Trois états de santé distincts et mutuellement exclusifs sont définis : « survie sans progression », « progression » et « décès ».



Les patients entrent dans le modèle au moment de l'initiation du traitement (nivolumab ou ses comparateurs) dans l'état « survie sans progression » et ils y restent jusqu'à ce que la maladie progresse radiologiquement (critère RECIST 1.1) ou qu'ils décèdent.

Événements intercurrents du modèle

D'autres événements cliniques n'entraînant pas une transition d'un état du modèle à un autre sont modélisés : les arrêts de traitement et les événements indésirables liés aux traitements.

- Les événements indésirables

Les événements indésirables sont identifiés comme étant les événements de grade III ou IV survenus avec un taux d'incidence d'au moins 1%. Les auteurs précisent que le choix de ce seuil bas est conservateur dans la mesure où le nivolumab aurait un meilleur profil de tolérance par rapport aux autres traitements comparés.

Par ailleurs, parmi les événements indésirables de grade de sévérité inférieur (1 et 2), les pneumonies et pneumopathies ont été incluses dans l'analyse car elles ont une fréquence élevée, notamment pour nivolumab.

Principales hypothèses simplificatrices

- La progression de la tumeur est caractérisée selon les critères RECIST 1.1.
- Le traitement de Nivolumab est pris jusqu'à progression radiologique, puis arrêté ensuite.
- Les conséquences des événements indésirables (coûts de traitement et désutilité) sont appliquées au premier cycle du modèle.
- Aucun effet secondaire associé aux injections n'est modélisé.

► Prise en compte de la dimension temporelle

La durée de simulation correspond à l'horizon temporel. Elle est fixée à 10 ans dans l'analyse de référence.

Un cycle hebdomadaire a été choisi par les auteurs, plus grand dénominateur commun entre la durée des cycles de nivolumab (2 semaines) et docetaxel (3 semaines). Une correction d'un demi-cycle est appliquée.

Une extrapolation des données individuelles de survie issues de l'essai CheckMate (survie globale et survie sans progression jusqu'à 24 mois) a été réalisée sur 10 ans en suivant la méthodologie recommandée par le DSU 14 du NICE.

Les données de CheckMate 017 indiquent un effet proportionnel sur la survie globale et non proportionnel sur la survie sans progression³.

- **Pour la survie globale** (hypothèse de proportionnalité des risques instantanés vérifiée), un seul modèle de survie est développé.
 - o Treize distributions ont été testées (Log-logistic, lognormal, Generalised gamma, Generalised gamma - treatment on scale, Generalised gamma - treatment on shape, Generalised gamma- treatment on scale and shape, Spline 1 hazard, Spline 2 hazard, Spline 1 odds, Spline 2 odds, Spline 3 odds, Spline 1 normal, Spline 2 normal). Considérant les critères AIC et BIC, les modèles paramétriques Spline 2 hazard (1356.43 ; 1374.46) et modèle log-logistique (1357.61 ; 1368.43) étaient les plus proches des résultats de l'essai clinique Checkmate.
 - o Les deux fonctions paramétriques sont confrontées aux données épidémiologiques connues à long terme issues du registre SEER⁴. La fonction log-logistique est la plus cohérente avec les données de survies conditionnelles estimées entre 10 ans et 5 ans, et estimées entre 15 ans et 10 ans. La fonction log-logistique a donc été retenue pour l'extrapolation de l'OS dans l'analyse de référence.

Tableau 2 : Survie conditionnelle prédite avec les fonctions paramétriques

Source / Fonction paramétrique	Nivolumab (5 à 10 ans)	Docétaxel (5 à 10 ans)	Nivolumab (10 à 15 ans)	Docétaxel (10 à 15 ans)
SEER	53,4%		57,0%	
Spline 2-knot	21%	7%	26%	10%
Log logistique	52%	33%	68%	52%

- **Pour la survie sans progression** (hypothèse de proportionnalité des risques instantanés non vérifiée), deux modèles de survie indépendants sont développés pour le bras nivolumab et le bras docetaxel. Neuf distributions ont été testées (Log-logistic, Log-normale, Gamma, Generalised gamma, Spline 1 hazard, Spline 2 hazard, Gompertz, Weribull, Exponentielle).
 - o Nivolumab : Considérant les critères AIC et BIC, le modèle paramétrique Spline 1 hazard (604.86 ; 613.57) était le plus proche des résultats de l'essai clinique CheckMate.
 - o Docétaxel : Considérant les critères AIC et BIC, le modèle paramétrique log-normal (566.39 ; 572.23) était le plus proche des résultats de l'essai clinique CheckMate.

Les coefficients pour les fonctions paramétriques retenues dans la modélisation sont disponibles dans le rapport technique fourni par l'industriel.

- **Pour l'effet traitement**, l'hypothèse est faite que le Hazard Ratio (HR) obtenu dans l'essai clinique CheckMate 017 à 12 mois capture correctement l'effet incrémental de Nivolumab par rapport à Docetaxel sur la survie globale en vie réelle et que ce HR est applicable à des extrapolations de survie à long terme.

³ Les courbes pour Docetaxel et Nivolumab sont ajustées selon trois modèles (log cumulative hazards, log cumulative odds, standardised normal) puis une inspection visuelle permet de constater si les courbes de Docetaxel et Nivolumab sont parallèles ou non.

⁴ Le registre SEER dispose des données de survie à long terme (17 ans de suivi) d'une cohorte de patients américains diagnostiqués en 1994 avec un CBNPC, tous types histologiques confondus.

► L'estimation de la proportion de patients dans les états du modèle

Estimation de la proportion de patients en survie globale (OS) et en survie sans progression (PFS)

Sources de données

Pour le **nivolumab et docétaxel**, la modélisation de la survie est réalisée à partir de l'essai clinique CheckMate 017. L'étude CheckMate 017 est un essai de phase III, en ouvert, comparant nivolumab à docétaxel chez des patients atteints d'un CBNPC épidermoïde à un stade avancé ou métastatique, après échec d'une ligne de traitement à base de sel de platines. Au total, 272 patients ont été inclus : 135 sous Nivolumab (3 mg/kg en IV toutes les deux semaines) et 137 sous Docétaxel (75 mg/m³ en IV toutes les trois semaines).

Le taux d'OS (critère de jugement principal) à 1 an était de 42,1% [IC95% : 33,7%–50,3%] dans le groupe Nivolumab et de 23,7% [IC95% : 16,9%–31,1%] dans le groupe Docétaxel (hazard ratio (HR) = 0,59 [IC95% : 0,44–0,79 ; p<0,001]). La médiane d'OS dans le groupe Nivolumab était de 9,2 mois [IC95% : 7,3–13,3] alors qu'elle était de 6,0 mois [IC95% : 5,1–7,3] dans le groupe Docétaxel.

La médiane de PFS (critère de jugement secondaire) était de 3,5 mois [IC95% : 2,1–4,9] dans le groupe Nivolumab et de 2,8 mois [IC95% : 2,1–3,5] dans le groupe Docétaxel (HR = 0,62 [IC95% : 0,47–0,81 ; p<0,00035]).

Pour **Erlotinib et l'association Ramucirumab+Docétaxel**, les HR versus docetaxel utilisés pour dériver les courbes de survie sont issus de deux publications, identifiées au cours d'une revue systématique de la littérature (RSL) des essais contrôlés randomisés portant sur les traitements du CBNPC chez des patients préalablement traités. Sont détaillées dans le rapport, les bases de données, les stratégies de recherche (suivant la méthode PICOTS) et la date de la recherche. Les mots-clés sont détaillés en annexes.

La revue a inclus les essais de phase II et III des traitements d'intérêt en deuxième ou troisième ligne de traitement pour lesquelles des résultats étaient reportés. Les résultats en sous-groupe ont été considérés. Quarante-deux essais cliniques ont été inclus dans la revue.

Aucune étude identifiée par la revue n'avait le même objectif principal que CheckMate 017, c.-à-d. évaluer des traitements en 2^{ème} ligne du CBNPC de sous-type épidermoïde. Néanmoins, deux études ont été identifiées avec des résultats dans des populations en sous-groupe :

- Une étude évaluant erlotinib versus docetaxel en deuxième ligne chez des patients diagnostiqués avec CBNPC de type épidermoïde avec un EGFR de type sauvage. [Garassino 2013.]
- Une étude évaluant docetaxel avec ou sans l'association de Ramucirumab dans la population d'analyse. [Garon 2014]

Tableau 3 : Hasard ratio versus docetaxel

Interventions (Référence)	Population	Nombre d'essais vs. Docétaxel (Nombre de patients)	Survie globale (OS)			Survie sans progres- sion (PFS)		
			HR	IC 95%		HR	IC 95%	
Nivolumab (Checkmate 017)	CBNPC - 2ème ligne épidermoïde	1 (N=272)	0,59	0,43	0,81	0,62	0,47	0,81
Erlotinib (Garassino 2013)	CBNPC - 2ème ligne épidermoïde (EGFR de type sauvage)	1 (N=54)	1,11	0,61	2,04	1,75	0,97	3,13
Ramucirumab + Docétaxel (Garon 2014)	CBNPC - 2ème ligne épidermoïde	1 (N=328)	0,88	0,69	1,13	0,76	0,61	0,96

Survie globale (OS)

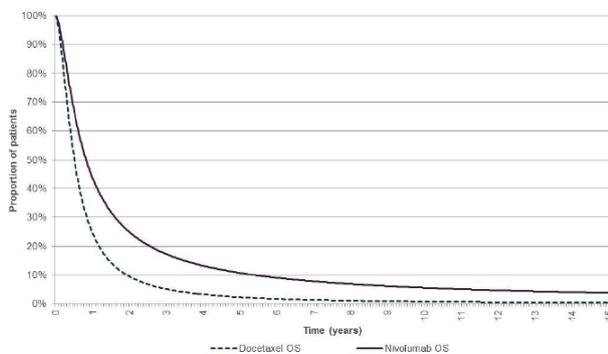
Pour le bras docetaxel, la proportion de patients vivants à chaque instant t_i est déterminée à partir de la courbe de survie modélisée sur les données individuelles de survie globale (OS) recueillies dans l'essai clinique CheckMate 017 (cf. « § Prise en compte de la dimension temporelle » pour la méthode appliquée).

Proportion de patient dans l'état décès au temps $t = 1 - \%OS_t$

La survie en population générale n'est pas prise en compte. Les auteurs justifient ce choix au regard de la survie limitée de la population d'analyse.

La survie globale pour le bras nivolumab, erlotinib et Ramucirumab+Docétaxel est déterminée en appliquant un HR spécifique de chaque traitement à la courbe de survie extrapolée de Docetaxel. Le HR appliqué pour nivolumab est observé dans l'essai CheckMate 017 (HR=0.59). Les HR appliqués pour les deux autres comparateurs sont issus des analyses en sous-groupe des essais identifiés dans la revue.

Figure 26. OS extrapolation – nivolumab and docetaxel

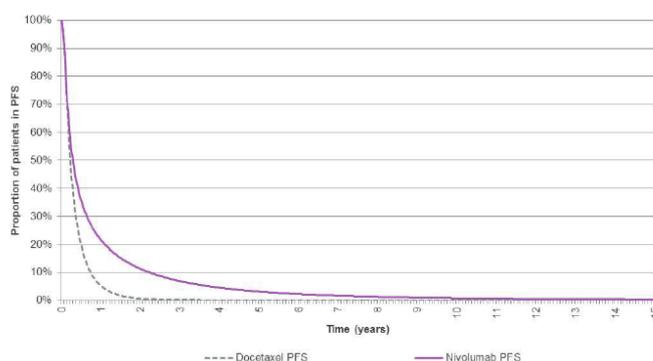


Survie sans progression (PFS)

Pour le bras docetaxel et le bras nivolumab, la proportion de patients sans progression à chaque instant t_i est déterminée à partir de la courbe de survie modélisée sur les données individuelles de survie sans progression (PFS) recueillies dans l'essai clinique CheckMate 017 (cf. « § Prise en compte de la dimension temporelle » pour la méthode appliquée).

Sans progression = PFS(t_i)

Figure 25. PFS extrapolation – nivolumab and docetaxel



La survie sans progression pour le bras erlotinib et Ramucirumab+Docétaxel est déterminée en appliquant un HR spécifique de chaque traitement à la courbe de survie extrapolée de Docetaxel.

Les HR appliqués pour les deux comparateurs sont issus des analyses en sous-groupe des essais identifiés dans la revue.

Survie après progression (PPS)

A chaque instant t_i , la proportion de patients dans l'état de santé « Progression » correspond à la différence entre l'OS et la PFS.

Proportion de patients dans l'état progression au temps $t_i = \%OS_t - \%PFS_t$

Estimation des probabilités de survenue d'événements indésirables

La fréquence des événements indésirables provient de CheckMate 017 pour nivolumab et docétaxel, et des essais retenus pour Erlotinib, Ramucirumab+Docétaxel.

► **Validation du modèle**

Le choix du modèle paramétrique pour la survie globale a été validé par les auteurs en les comparant aux données d'un registre américain (SEER), présentant des données de survie chez des patients de stade IIIB/IV atteints d'un cancer bronchique non à petite cellules (CBNPC), diagnostiqués en 1994 et suivis sur 17 années. Il est attendu que les durées de survie dans ce registre soient sous-estimées puisque la majorité des patients n'ont pas reçu de traitement systémique.

Les résultats simulés pour nivolumab ont été validés par les auteurs en les comparant aux données des essais cliniques de phase I (CA-209-003), phase II (CA-209-06312) et phase III (CheckMate 017). L'essai de phase I (CA-209-003) présente des données de PFS et d'OS pour des patients traités par Nivolumab 1 mg/kg, 3 mg/kg, et 10 mg/kg avec un suivi de 4 ans. L'essai de phase II (CA-209-063) présente des taux de PFS et d'OS à 6, 12 mois et 18 mois pour des patients traités par Nivolumab 3 mg/kg.

Des experts européens ont été consultés au cours du développement du modèle, dont deux oncopneumologues français, pour valider les données entrées dans le modèle et définir l'analyse de référence la plus adaptée pour chaque pays. La consultation a pris la forme de réunions de travail (2 au niveau européen, 1 au niveau anglais). Parexel a également consulté un panel interne d'économistes de la santé (identité non communiquée).

4.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

► **La population simulée**

Le rapport technique et les réponses aux questions techniques présentent une analyse comparative critique des populations simulées dans les quatre bras du modèle. Une comparaison et discussion est également présentée par rapport à la population observée dans les études rétrospectives françaises ESCAP et BMS LENS 2013.

Les critères d'inclusion de l'essai clinique CheckMate 017 sélectionnent une population avec de bonne performance (100% des patients inclus ont un score ECOG 0 ou 1). Selon une étude française réalisée en secteur hospitalier, ils représentent 65% des patients atteints d'un cancer du poumon. La sélection de patients avec un meilleur état fonctionnel pourrait expliquer la différence de poids avec l'étude observationnelle française BMS LENS (70 kg).

► **La structure du modèle**

Type de modèle

Le choix d'un modèle multi états de type aire sous la courbe est adapté.

Description des états de santé

Les états de santé du modèle sont correctement définis et ils sont cohérents avec l'histoire naturelle de la maladie, les critères d'évaluation de l'étude CheckMate 017 et les précédents modèles publiés dans le cancer du poumon.

Principales hypothèses simplificatrices

- a) La caractérisation de la progression de la tumeur sur un critère radiologique est acceptable.
- b) L'hypothèse d'un traitement jusqu'à progression de la maladie est acceptable et alignée au RCP de Nivolumab précisant que « le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement ».

Cette hypothèse peut conduire à sous-estimer la durée de traitement en vie réelle par deux mécanismes. (1) Un décalage peut être observé entre la progression radiologique et la progression clinique chez certains patients, afin de vérifier l'hypothèse d'une réponse non-conventionnelle. Dans l'essai clinique Checkmate 017, 21,7% des patients du groupe Nivolumab ont été traités après progression pendant 1,25 mois. (2) Il est probable que la réponse tumorale en vie réelle soit mesurée à des fréquences plus faibles que dans l'essai clinique.

L'hypothèse qu'une partie des patients continuent de recevoir un traitement quelques semaines après la progression n'est pas testée en analyse de sensibilité par les auteurs. A titre exploratoire, le SEESP a fait tourner un scénario avec un cycle supplémentaire de Nivolumab après progression radiologique (soit 6 flacons de 40mg supplémentaire). Le RDCR augmente de moins de 4%.

Les résultats de l'étude CheckMate153 évaluant les arrêts de prise de nivolumab à 1 an chez les patients longs répondeurs seront disponibles en 2017.

- c) Les conséquences des événements indésirables (coûts de traitement et désutilité) sont appliquées au premier cycle du modèle, ce qui a pour conséquence de surestimer leur impact. Cette hypothèse est en faveur du produit qui présente le moins d'effets indésirables (nivolumab).
- d) Aucun effet secondaire associé aux injections n'est modélisé. Cette hypothèse peut avoir un impact considérant qu'un comparateur est administré par voie orale (erlotinib).

Prise en compte de la dimension temporelle

La durée de simulation

La durée de simulation de 10 ans est acceptable, bien qu'elle génère une incertitude, probablement en faveur du produit. Une simulation de 5 ans est intégrée en analyse de sensibilité.

La durée des cycles

La durée des cycles est précisée (1 semaine) et ce choix est justifié par les auteurs. Il est cohérent par rapport aux traitements étudiés.

Les méthodes d'extrapolation

Les méthodes d'extrapolation sont précisées.

L'extrapolation de la survie. Techniquement, la méthode de sélection du modèle de survie est convenable. Les données extrapolées sont comparées à des données observationnelles. Des alternatives sont testées en analyse de sensibilité pour apprécier l'impact de ces choix.

Pour extrapoler la survie à partir de l'essai CheckMate 17, le choix entre la fonction paramétrique log-logistique et Spline-2-knot n'est pas immédiat, puisqu'elles se caractérisent par des critères AIC / BIC très similaires. La justification du choix de la fonction Log-logistique avec les données de

survie de Nivolumab à 4 ans observée dans CheckMate 003 (14,9%) est un argument acceptable, bien qu'il s'agisse de données non publiées.

L'extrapolation de l'effet traitement repose sur une hypothèse d'efficacité constante dans le temps insuffisamment justifiée par l'industriel. A titre d'information, les données à 18 mois de l'étude CheckMate 017 montrait un HR légèrement plus élevé que celui à 12 mois (0,62 à 18 mois versus 0,59 à 12 mois). Une dégradation du HR au cours du temps n'a pas été testée en analyse de sensibilité.

► L'estimation de la proportion des patients dans les états du modèle

Sources de données

Checkmate 017

Les données d'efficacité et de tolérance permettant la comparaison de nivolumab à docetaxel (traitement de référence recommandé par l'INCa) sont robustes puisque directement issues d'un essai clinique de phase III.

Il est à rappeler que les caractéristiques de performance des patients inclus dans l'essai (ECOG 0 ou 1) correspondent à des patients pleinement actifs ou à des patients restreints dans leurs activités physiques fatigantes, mais pouvant exercer une activité sans contraintes physiques importantes.

Revue systématique de littérature

La méthode de la revue systématique suit les recommandations méthodologiques du NICE et est de bonne qualité. Les bases de données utilisées et les critères de sélection appliqués sont pertinents. Néanmoins, l'omission du terme « *previously treated* » dans les mots de recherche a pu conduire à un biais de sélection des articles inclus (seuls les termes « second line » et « third line » ont été utilisés).

Les résultats de la revue sont clairement présentés. Les tableaux d'extraction sont disponibles en annexe du rapport.

Une seule étude a été identifiée par comparateur, aucune méta-analyse n'a été nécessaire.

Par ailleurs, chacune de ces deux études sélectionnées intégrait le même comparateur que Checkmate 017 (docétaxel), de fait aucune analyse indirecte suivant la méthode de Bucher n'a été nécessaire.

Les données d'efficacité incluses dans le modèle sont issues du sous-groupe des patients épidermoïdes, respectivement inclus dans les études REVEL et TAILOR. Les caractéristiques des patients inclus dans ces sous-groupes ne sont pas disponibles, aucun ajustement n'a donc été possible. Cependant, les caractéristiques sont disponibles pour l'ensemble des patients inclus dans les essais. Les patients inclus dans l'essai TAILOR (Garassino et al.) avaient une performance plus altérée que les patients inclus dans l'essai CheckMate 017 et les patients inclus dans l'essai REVEL (Garon et al.) sont tous de stade IV. Ces différences peuvent avoir pour conséquence de sous-estimer l'efficacité d'erlotinib et de ramucirumab associé à docetaxel.

Les HR non-ajustés ont été constatés sur des effectifs faibles dans l'essai TAILOR (N=54).

Méthode d'estimation de la répartition des patients

L'estimation des proportions de patients dans les états du modèle est correctement décrite.

► Estimation des probabilités de survenue d'événements indésirables

Le choix des événements indésirables inclus dans l'analyse d'efficacité pour l'intervention et les comparateurs, ainsi que leur fréquence, sont clairement décrits et acceptables.

Dans l'essai clinique Checkmate 017, l'apparition d'effets indésirables apparaît avec un temps médian de 21 semaines pour nivolumab et 11 semaines pour docetaxel. Appliquer l'incidence des

événements indésirables au cycle 1 est une simplification de la réalité, qui surestime potentiellement l'impact des effets indésirables en faveur du produit.

L'approche simplificatrice apparaît cependant recevable, au motif qu'elle impacte peu les résultats du modèle.

Pour Erlotinib et Ramucirumab+Docétaxel, la fréquence des événements indésirables provient des analyses en ITT (tous types histologiques) publiées respectivement par Garassino et al. et Garon et al. L'analyse tous types histologiques est acceptable dans la mesure où les effets indésirables ne sont pas disponibles dans le sous-groupe de type épidermoïde.

► Validation

Une légère surestimation de la PFS pour nivolumab est observable lorsqu'elle est confrontée avec les données des essais cliniques. Néanmoins, les méthodes de validation des extrapolations de PFS à court terme semblent recevables pour Nivolumab et docetaxel.

Concernant l'OS, les données de l'essai clinique CheckMate 003 à 4 ans permettent de conforter l'extrapolation sur cette période.

En revanche, l'extrapolation au-delà de 5 ans reste fragile. Les données disponibles ne permettent pas de valider les taux de survie absolus, seuls les taux de survie conditionnels à 5 ans ont été validés à partir du registre américain SEER.

4.4 Mesure et valorisation des états de santé

4.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs

► Méthode et données

Utilités liées aux états du modèle

Source de données

Les données de qualité de vie associées à l'état de survie sans progression et après progression ont été directement estimées à partir des questionnaires EQ-5D-3L recueillis dans l'essai clinique CheckMate 017.

Le questionnaire EQ-5D dans l'essai clinique devait être rempli à la visite d'éligibilité d'inclusion dans l'essai, pendant les prises de traitement (premier cycle, puis toutes les 4 semaines pour nivolumab et toutes les 3 semaines pour docetaxel) et après les arrêts de traitement (aux environs du premier mois, puis tous les 3 mois).

Données introduites dans le modèle

Les données de qualité de vie introduites sont des scores d'utilité EQ5D valorisés à partir de la matrice de pondération française (Chevalier, 2013).

Etat du modèle	Score utilité	Sources
Overall (N=1132)		
Survie sans progression (N=913)	0,723 (0,706–0,740)	Essai CheckMate 017 EQ-5D
Progression (N=219)	0,530 (0,486–0,574)	Essai CheckMate 017 EQ-5D
Décès	0	-

Désutilité liée au traitement

Source de données

Les décrets d'utilité liés aux effets indésirables des traitements sont estimés à l'aide de données de la littérature, précédemment utilisées dans des évaluations médico-économiques soumises au NICE.

Ces décrets sont attribués pour chaque événement au premier cycle du modèle. En cas d'arrêt de traitement, les patients ne se voient plus attribuer de décrets d'utilité.

Données introduites dans le modèle

Événement indésirables	Décret d'utilité	Sources
Fatigue	-0,07346	Nafees et al. 2008
Asthénie	-0,07346	Nafees et al. 2008
Rash	-0,03248	Nafees et al. 2008
Neutropénie	-0,89730	Nafees et al. 2008
Neutropénie fébrile	-0,09002	Nafees et al. 2008
Diarrhée	-0,04680	Nafees et al. 2008
Anémie	-0,12500	Llyod et al. 2008
Déshydratation	-0,04802	Nafees et al. 2008 Carlson et al. 2008
Hyponatrémie	-0,04802	Nafees et al. 2008
Nausée	0,04680	Nafees et al. 2008
Pneumonie / pneumopathie*	-0,00800	Marti et al. 2013

Les auteurs précisent qu'aucune données spécifique au CBNPC n'a été obtenue dans la littérature pour les pneumonies / pneumopathies (grade 1-2), la déshydratation (grade ≥ 3), et l'hyponatrémie (grade ≥ 3). Ainsi les auteurs ont fait le choix de sélectionner pour la pneumonie, une désutilité issue de patients souffrant d'une infection à pneumocoque et, pour la déshydratation/hyponatrémie, d'utiliser une désutilité identique à celle des patients souffrant de nausée/vomissement.

► Résultats

Nivolumab est le traitement qui permet d'obtenir le gain de QALY et d'années de vie le plus important par rapport aux traitements comparés (Tableau 4).

Les résultats de survie et de QALYs avant et après progression sont reportés par état de santé dans le rapport technique.

Tableau 4 : Résultats de la modélisation en années de vie et en QALYs

Traitement	Années de vie	QALYs
Erlotinib	0,77	0,43
Docétaxel / Docétaxel hebdomadaire	0,88	0,48
Ramucirumab + Docétaxel	1,04	0,58
Nivolumab	1,72	1,07

4.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

► Méthode et données

Les données d'utilité des états de santé sont robustes puisque directement tirées de l'essai clinique Checkmate 017 en appliquant les tarifs français.

Les analyses exploratoires menées par l'industriel pour évaluer la qualité de vie par état de santé en fonction des traitements montrent que l'utilité des patients progressant sous nivolumab est plus basse que celle des patients progressant sous docétaxel (résultat non significatif).

Tableau 5 : Scores d'utilité appliqués dans le modèle

Etat du modèle	Score utilité	Sources
Nivolumab (N=645)		
Survie sans progression (N=511)	0.764 (0.743-0.786)	Essai CheckMate 017 EQ-5D
Progression (N=134)	0.490 (0.430-0.549)	Essai CheckMate 017 EQ-5D
Docetaxel (N=487)		
Survie sans progression (N=402)	0.670 (0.643-0.698)	Essai CheckMate 017 EQ-5D
Progression (N=85)	0.593 (0.531-0.656)	Essai CheckMate 017 EQ-5D

L'application de données d'utilité par état communes à tous les traitements est donc en faveur du produit, puisque nivolumab allonge l'OS plus que la PFS (générant ainsi un temps de survie plus long alors que la maladie progresse). Une analyse de sensibilité intégrant les valeurs spécifiques par traitement et sans désutilité associée aux effets secondaires est réalisée par l'industriel à titre exploratoire et sur demande du SEESP.

Les études ayant permis la documentation des décrets d'utilité sélectionnés pour les effets indésirables sont peu présentées et discutées. Néanmoins, ces scores impactent peu les résultats du modèle de par leur application uniquement en premier cycle du modèle.

► Présentation des résultats

Les scores d'utilité associés à chaque état de santé et les désutilités associées aux événements indésirables, qui sont intégrés dans le modèle, sont clairement présentés par les auteurs. Les années de vie et les QALY cumulés par traitement sont présentés. La part de QALY due à l'effet indésirable et aux états de santé est présentée.

En termes d'interprétation, le bénéfice additionnel à 10 ans de Nivolumab versus docetaxel est supérieur, lorsque la qualité de vie n'est pas prise en compte dans la modélisation (+0,84 AV versus +0,59 QALYs). Ceci est la traduction d'un résultat observé dans l'essai clinique, avec un gain de survie globale plus important que le gain de survie sans progression (+3,2 mois versus +0,7 mois). En fait, l'espérance de vie supplémentaire gagnée sous nivolumab versus les autres traitements est principalement de l'espérance de vie après progression (+0,89 versus entre +0,53 et +0,57).

Le gain en QALY est inférieur au gain en année de vie gagnée, car la qualité de vie est dégradée dans l'état post-progression, avec une utilité relativement basse.

4.5 Mesure et valorisation des coûts

4.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs

► Coûts pris en compte

Seuls les coûts directs sont pris en compte dans l'analyse de référence, pour l'assurance maladie et pour le patient (reste à charge) : des traitements (acquisition et administration), de la prise en charge de la maladie, des événements indésirables liés aux traitements, des transports.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Les coûts sont issus de la littérature et ont été mis à jour avec les taux de l'INSEE, Indice des prix à la consommation des biens et services de santé 2015.

Tableau 6. Volumes consommés et coûts unitaires

Ressources	Fréquences/Volume	Coût (PPTTC, €) *	Sources
Coût d'acquisition			
Nivolumab	3 mg/kg tous les 15 jours	■ € / unité de 4mL ■ € / unité de 10mL	Hypothèse (BMS)
Erlotinib	150 mg par jour	€ 2199 / 30 comprimés de 150mg	CEPS
Ramucirumab plus docetaxel		■ € / unité de 10mL ■ € / unité de 50mL	Hypothèse (■)
Coût d'administration (4 semaines)			
Nivolumab	2	698 €	Volume/Fréquence : RCP Coût unitaire: ENCC
Docetaxel / Ramucirumab plus docetaxel	1,33	464 €	
Coût de suivi des traitements (4 semaines)			
Nivolumab	ASAT/ALAT/bilirubine, NFS, TSH (1), fonction rénale (1)	24 €	Volume/Fréquence : RCP ou hypothèse Coût unitaire: Ameli
Erlotinib	ASAT/ALAT/bilirubine (0,31)	2 €	
Docetaxel / Ramucirumab + Docetaxel	ASAT/ALAT/bilirubine (1), NFS (1)	13 €	
Coût par état de santé (Coût de prise en charge)			
PFS (pour 4 semaines)	Consultation externe (0,74), Radiologie (0,52), CT scan (poumon : 0,05 ; autre : 0,03), ECG (0,08), infirmier (2), généraliste (0,92)	81 €	Volume : MTA NICE Coût unitaire : Ameli
Progression (pour 4 semaines)	Infirmier (4), généraliste (2), kiné (2)	131 €	
Progression (par évènement)	Traitement 3 ^{ème} ligne (22% des patients (chimio à 64% ; TKI à 36%) sur 78 jours	791 €	Volume/Fréquence : BMS Lens study Coût unitaire: CEPS/ENCC
Décès (par évènement)	Soins de support (non détaillé)	2 231 €	Lester et al. 2013
Coût des effets indésirables (par évènement)			
Fatigue / Asthénie	20% hospitalisation	509 €	Banz et al.
Rash	5% hospitalisation	201 €	Banz et al.
Neutropénie	2% hospitalisation	81 €	Banz et al.
Febrile neutropenia	31% hospitalisation	1 460 €	Vainchtock et al.
Diarrhée	32% hospitalisation	2 500 €	Banz et al.
Anémie	42% hospitalisation	4 976 €	Banz et al.
Déshydratation	100% hospitalisation	3 420 €	Lester et al.
Hyponatrémie	33% hospitalisation	1 117 €	Hypothèse (déshydratation)
Nausée	50% hospitalisation	1 782 €	Banz et al.
Pneumonia/pneumotitis	0% hospitalisation	786 €	
Coût des transports			
Transport	Rembourse : 36% Non remboursé : 64%	36 €	Volume : HAS 2015 / Etude territoire Coût : Cour des comptes (rembourse) / Hypothèse de

* En l'absence de données publiées, les prix mentionnés dans le modèle sont de simples hypothèses de travail

Les coûts des traitements (acquisition et administration)

Acquisition

Docétaxel : molécule hors liste en sus de la TAA. Le coût d'acquisition est intégré dans le coût du GHS « Chimiothérapie pour tumeur en séances » (28Z07Z) de l'Echelle Nationale des Coûts à méthodologie commune (ENCC) et ne correspond donc à aucun coût additionnel.

Erlotinib : molécule délivrée en ville. Le prix du médicament est issu de la base du Comité Economique des Produits de santé (2198,98€ TTC pour conditionnement mensuel).

Nivolumab : l'analyse de référence a considéré un prix de [REDACTED] €/mg TTC, appliqué à un patient de poids moyen égal à 70 kg en considérant les pertes de reliquat.

Ramucirumab : prix non disponible pour la France. [REDACTED] La posologie retenue est celle utilisée dans l'étude sur le traitement du CBNPC (étude REVEL).

Administration

Pour les molécules administrées par voie intraveineuse à l'hôpital, le coût d'administration correspond au GHM 28Z07Z de l'ENCC auquel est soustrait le poste de coût « Molécules en sus » associé à ce GHM (méthode de « l'ENCC ajustée »).

Un coût d'administration de €349 est appliqué :

- 1,33 fois en 4 semaines pour Docétaxel et Ramucirumab + Docétaxel
- 2 fois en 4 semaines pour Nivolumab

Aucun coût d'administration n'est pris en compte pour erlotinib, traitement par voie orale.

Les coûts de prise en charge de la maladie

Coût de prise en charge avant et après progression

Les volumes de soins consommés en Angleterre dans la prise en charge du cancer du poumon (NICE 2015) ont été valorisés par des coûts unitaires français afin de dériver un coût total moyen pour 4 semaines. Les coûts unitaires français ont intégrés les dépassements d'honoraire pour les consultations avec les professionnels de santé (pneumologues et médecins généralistes) à partir des données publiées par l'assurance maladie.

Les auteurs intègrent les coûts de monitoring des traitements dans l'état sans progression et après progression conformément au RCP de Nivolumab, qui précise que « les patients doivent être continuellement surveillés (au moins jusqu'à 5 mois après la dernière dose), un effet indésirable avec nivolumab pouvant survenir à tout moment pendant ou après l'arrêt du traitement ».

Coût de traitement après progression

Après la progression de la tumeur et l'arrêt du traitement de 2^{nde} ligne, 21,8% des patients reçoivent une nouvelle ligne de traitement en plus des soins de soutien. Les données de proportion, ainsi que la nature des traitements reçus, sont issus de l'étude rétrospective française BMS LENS 2015 de l'industriel. Les traitements de troisième ligne considérés sont pour 64% des patients de la chimiothérapie (Vinorelbine, Paclitaxel, Gemcitabine, Docetaxel) et pour les autres, erlotinib ou gefitinib. Les coûts d'administration et de monitoring ont également été considérés. Un coût additionnel pondéré de 791 € est appliqué, correspondant au coût moyen des traitements reçus après progression.

Décès

À chaque décès est appliqué un coût unique de soins palliatifs correspondant à une durée moyenne précédemment estimée à 1,14 mois en France et un coût moyen mensuel issu de la littérature de 2 231 euros.

Les coûts des évènements indésirables liés aux traitements

Les coûts unitaires sont issus de la littérature, actualisés pour l'année 2015 et pondérés par un taux d'hospitalisation si nécessaire.

Les coûts des transports

En l'absence de données spécifiques pour la population d'analyse, une estimation du coût moyen du transport sanitaire par trajet a été réalisée à partir du rapport de la cour des comptes, actualisé à partir de l'indice des prix à la consommation pour le poste « Transports sanitaires », soit au total pour un aller-retour 73,57 €. Pour les molécules dont l'administration se fait à l'hôpital, Un rapport de la HAS mentionne que 36% seulement des patients en ALD cancer étaient remboursés de leur transport, données reprises par les auteurs dans le rapport.

Pour les 64% des patients utilisant un moyen de transport non remboursé, un coût de 13 € par aller-retour a été appliqué correspondant à la distance observée dans l'étude Territoire par trajet simple (16 km) multiplié par le coût unitaire de 0,41 € par kilomètre.

Un coût de 36€ a donc été appliqué à chaque aller-retour à l'hôpital.

► Résultats de l'analyse de coût

Dans l'analyse de référence, le coût total moyen par patient sous nivolumab sur l'horizon temporel de 10 ans est de ████████ €, dont ████████ € de coût de traitement (██████ %).

Tableau 7 : Coûts (en Euros 2015) par postes de consommation de soins sur l'horizon temporel, actualisés à 4% (source industriel)

	Prise en charge	Traitement	Administration	Monitoring	Evènements indésirables	Transport	Coût total*
Docétaxel	3 757	599	2 392	276	588	406	7 819
Erlotinib	3 677	6 143	183	21	387	356	10 765
Docétaxel hebdomadaire	3 757	599	6 462	76	588	406	11 889
Ramucirumab	██████	██████	██████	██████	██████	██████	50 912
Nivolumab	██████	██████	██████	██████	██████	██████	91 102

* En l'absence de données publiées, les prix mentionnés dans le modèle sont de simples hypothèses de travail

4.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

► Coûts pris en compte

Les postes de coûts intégrés dans le modèle sont clairement présentés. En revanche, les études dont sont tirés les coûts ne sont ni présentées, ni critiquées.

► Mesure, la valorisation et le calcul des coûts

Les coûts des traitements (acquisition, administration, durée de traitement, monitoring)

Le coût associé au traitement de nivolumab est incertain, car il dépendra de la pratique sur deux éléments principaux : la possibilité de partage de flacon et l'application d'une durée maximale de traitement pour les patients long-répondeurs. L'analyse de référence repose à juste titre sur des hypothèses conservatrices.

- L'hypothèse de partage de flacon ne semble pas réaliste au regard du nombre total de patients éligibles au traitement actuellement (3 120 pour la population cible / ████████ pour la population rejointe à 2 ans) sur la totalité du territoire français et de la durée de conservation du produit (24 heures).

- Une étude sur nivolumab est actuellement en cours pour évaluer des durées de traitements maximales chez les patients longs répondeurs. Dans l'attente de ces résultats, il est attendu que nivolumab soit prescrit jusqu'à progression de la pathologie et ce en cohérence avec son RCP.

Si ces deux hypothèses devaient être contredites en pratique courante, cela aurait pour conséquence d'améliorer l'efficacité de Nivolumab de manière importante (cf. analyse de scénario optimiste).

L'intégration de l'association ramucirumab+docétaxel impose de faire une hypothèse sur le prix de ramucirumab puisque ce produit n'est pas sur le marché en France. Dans ces conditions, le choix du prix anglais est acceptable.

Les coûts de la prise en charge de la maladie

Les volumes de soins consommés pour la prise en charge du cancer du poumon reposent sur des données fragiles, puisqu'elles correspondent à une prise en charge en Angleterre (MTA NICE). Cette limite est pour autant acceptable au vu des faibles données disponibles dans la littérature française. Les auteurs auraient pu confronter et discuter les données utilisées dans le modèle (par état de santé) à celles collectées dans la chart review BMS LENS (par ligne de traitement).

Les coûts des événements indésirables liés aux traitements

Les publications identifiées pour obtenir des coûts unitaires des effets indésirables ne sont pas présentées, et pas critiquées par les auteurs. Les coûts des effets indésirables utilisés dans l'analyse ont peu d'impact sur les résultats.

Les coûts des transports

L'application des coûts de transport manque de clarté dans le rapport. Par cohérence, il serait attendu que ce coût soit appliqué à chaque déplacement à l'hôpital, c'est-à-dire pour les administrations de traitement, pour les effets indésirables nécessitant une hospitalisation mais aussi pour les consultations externes. Il n'est pas attendu d'impact important sur les résultats de l'analyse.

► **Résultats de l'analyse de coût**

Les résultats de l'analyse d'efficacité sont clairement présentés et détaillés par poste de coût.

La durée de traitement et la fréquence d'administration de nivolumab sont plus importantes que pour Docétaxel. De ce fait, il est attendu que le reste à charge pour les patients soit supérieur pour les patients sous nivolumab versus docétaxel.

4.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

4.6.1 Présentation par les auteurs

► **Résultats de l'étude économique**

L'évaluation présente les résultats pour l'analyse de référence et pour deux analyses en scénario correspondant respectivement à un scénario optimiste et à un scénario pessimiste.

Les hypothèses permettant de distinguer ces analyses sont synthétisées dans le tableau ci-dessous.

	Scénario optimiste	Analyse de référence	Scénario pessimiste
Poids	BMS LENS (70kg)	BMS LENS (70kg)	Essai 017 (75kg)
Horizon temporel	10 ans	10 ans	5 ans
Durée de traitement maximal	96 semaines	Jusqu'à progression	Jusqu'à progression
Fonction paramétrique sur la survie globale (Docetaxel)	Log-logistique	Log-logistique	Spline 2 hazard
Gaspillage	NON	OUI	OUI

Résultats de l'analyse de référence

Sur un horizon temporel de 10 ans, dans une perspective « health care payers » et pour un prix revendiqué de nivolumab de ████████ €/mg/ml (soit ████████ € TTC pour le flacon de 10 ml et ████████ € le flacon de 4 ml), les auteurs observent que l'erlotinib, le docétaxel hebdomadaire et l'association ramucirumab plus docétaxel sont dominés.

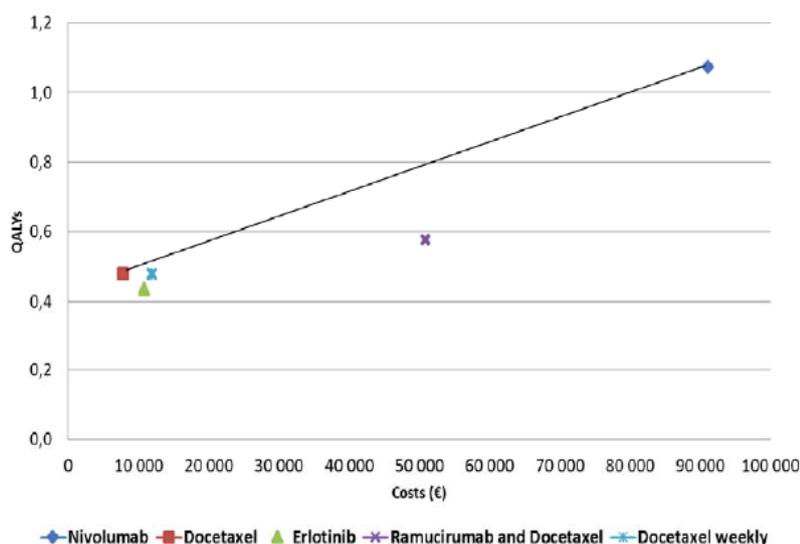
Seuls le docétaxel (toutes 3 semaines) et le nivolumab sont sur la frontière d'efficacité avec un RDCR de nivolumab versus docetaxel (toutes 3 semaines) de 140 106 €/QALY.

Tableau 8 : Résultats de l'analyse de référence (source : rapport technique, novembre 2015)

Stratégie	Coûts (€)*	QALYs	RDCR (€/QALY)
Docétaxel (toutes les 3 semaines)	7 819	0,48	/
Erlotinib	10 765	0,43	Dominé
Docétaxel hebdomadaire	11 889	0,48	Dominé
Ramucirumab + docétaxel	██████	0,58	Dominé (généralisée)
Nivolumab	██████	1,07	140 106 €/QALY

* En l'absence de données publiées, les prix mentionnés dans le modèle sont de simples hypothèses de travail

Figure 1 : Frontière d'efficacité de l'analyse de référence



Résultats des analyses en scénario

Tableau 9 : Résultats des analyses en scénario (source : rapport technique, novembre 2015)

	Scénario optimiste			Scénario pessimiste		
	Coûts (€)	QALYs	RDCR	Coûts (€)	QALYs	RDCR
Docétaxel	7 819	0,48	/	7 665	0,44	/
Erlotinib	10 765	0,43	Dominé	10 662	0,41	Dominé
Docétaxel hebdomadaire	11 889	0,48	Dominé	11 732	0,44	Dominé
Ramucirumab + docétaxel	50 912	0,58	Dominé (généralisée)	56 472	0,52	Dominé (généralisée)
Nivolumab	58 276	1,07	84 883 €/QALY	83 310	0,89	170 158 €/QALY

* En l'absence de données publiées, les prix mentionnés dans le modèle sont de simples hypothèses de travail

Le scénario optimiste présente les résultats avec des hypothèses plus favorables à nivolumab en termes de coût de traitement (arrêt du traitement à 96 semaines et utilisation optimale des reliquats). L'impact est important, avec une réduction de 36% du coût total et une réduction de 39% du RDCR.

Le scénario pessimiste présente les résultats avec des hypothèses d'extrapolation défavorables à nivolumab (réduction de la durée de simulation, fonction paramétrique simulant des résultats moins favorables). L'impact est important, avec une réduction de 8% des coûts totaux et de 17% du nombre de QALYs totaux. Cela se traduit par une augmentation de 21% du RDCR.

► Prise en compte de l'incertitude dans l'analyse de référence

Des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes ont été réalisées afin de caractériser l'incertitude du modèle pour l'analyse de référence.

Les mêmes analyses de sensibilité ont été réalisées pour les deux analyses en scénario. Les résultats complets ont été présentés dans le rapport technique actualisé. Ils aboutissent aux mêmes conclusions que pour l'analyse de référence et ne seront pas repris ici.

a) Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation (analyse de référence)

Horizon temporel

Les RDCR sont estimés à 166 868 €/QALY (+19%) et 128 437 €/QALY (-8%) pour des horizons temporels de 5 et 15 ans respectivement.

Une réduction de l'horizon temporel est en défaveur du produit évalué.

Taux d'actualisation

Les RDCR sont estimés à 132 724 €/QALY (-5%), 137 393 €/QALY (-2%) et 143 618 €/QALY (+3%) pour des taux d'actualisation de 0%, 2,5% et 6% respectivement.

b) Incertitude liée aux hypothèses et sources de données retenues (analyse de référence)

Hypothèses de modélisation

▲ Population simulée

Le RDCR estimé en appliquant un poids moyen de 75 kg au lieu de 70kg ne modifie pas le résultat sous l'hypothèse de non utilisation des reliquats, puisque le nombre de flacons nécessaires pour ces deux poids est le même.

▲ Prix du ramucirumab

Les RDCR ne varient pas (<1%) en appliquant un prix de ramucirumab de [REDACTED] €/mg ou de [REDACTED] €/mg.

▲ Durée maximale de traitement par nivolumab

Dans l'analyse de référence, il n'y a aucune durée maximale de traitement par nivolumab (traitement jusqu'à progression). L'analyse de sensibilité teste l'impact d'une durée maximale de traitement de 26 semaines, 52 semaines et 96 semaines.

- Une durée maximale de traitement de 26 semaines. Le RDCR est estimé à 50 359 €/QALY. L'impact de cette hypothèse est très important (-64%).
- Une durée maximale de traitement de 52 semaines. Le RDCR est estimé à 73 493 €/QALY. L'impact de cette hypothèse est très important (-48%).
- Une durée maximale de traitement de 96 semaines. Le RDCR est estimé à 96 043 €/QALY. L'impact de cette hypothèse est très important (-31%).

▲ Utilisation des reliquats

Le RDCR est estimé à 123 954 €/QALY si une hypothèse d'utilisation des reliquats est introduite dans le modèle (poids moyen par patient considéré : 70 kg). L'impact de cette hypothèse est relativement important (-12%).

Selon l'industriel, l'hypothèse d'une utilisation des reliquats est crédible, considérant la population dans l'indication (3210 patients), la durée de vie du produit (1 jour) et l'existence d'au moins une autre indication (mélanome).

▲ Extrapolation des données de survie

- Survie globale de docétaxel

Dans l'analyse de référence, les données individuelles de survie sous docétaxel sont extrapolées selon une loi log-logistique. En extrapolant par une méthode « 2-knot spline », le RDCR est alors estimé à 157 471 €/QALY. L'impact de cette hypothèse est relativement important (+12%).

- Survie sans progression de nivolumab

Dans l'analyse de référence, les données sont extrapolées par une méthode « 1-knot spline ». En extrapolant selon une loi gamma ou log-normale, les RDCR sont alors estimés à 138 149 €/QALY (-1%) et 124 200 €/QALY (-11%) respectivement. Le choix de l'industriel dans l'analyse de référence est défavorable au produit.

- Survie sans progression du docétaxel

Dans l'analyse de référence, les données sont extrapolées selon une loi log-normale. En extrapolant selon une loi log-logistique, gamma ou par une méthode « 1-knot spline », les RDCR ne varient pas (<1%).

c) Incertitude liée à la variabilité des paramètres du modèle (analyse de référence)

L'impact de l'incertitude inhérente à l'estimation des principales variables du modèle est exploré par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

Analyses de sensibilité déterministes

Les analyses de sensibilité déterministes ont été réalisées sur 21 variables. Le tableau ci-dessous reprend les bornes hautes et basses des 10 variables qui ont le plus d'impact sur le RDCR de l'analyse de référence.

Tableau 10 : Analyses de sensibilité déterministes versus docétaxel dans l'analyse de référence.

Analyse de référence 140 106 €/QALY			RDCR		Pourcentage de variation du RDCR	
	Valeur de référence	Variation	Borne basse	Borne haute	min	max
HR de la Survie Globale (nivolumab)	0,6	0,44 – 0,79	88 533	263 159	-36,81%	87,83%
Coût de traitement (nivolumab)	2 444	± 30%	101 341	178 870	-27,67%	27,67%
Poids moyen	70	59 -81	118 570	161 642	-15,37%	15,37%
Utilité « progression » nivolumab	0,53	0,49 – 0,57	149 946	131 478	-6,16%	7,02%
Utilité « progression » docétaxel	0,53	0,49 – 0,57	136 805	145 840	-2,36%	4,09%
Coûts d'administration nivolumab	349	± 30%	136 230	143 982	-2,77%	2,77%
Utilité « sans progression » pas de réponse - nivolumab	0,72	0,71 – 0,74	143 297	137 053	-2,18%	2,28%
Utilité « sans progression » pas de réponse - docétaxel	0,72	0,71 – 0,74	138 793	141 443	-0,94%	0,95%
Coûts d'administration Docetaxel	349	± 30%	141 223	138 989	-0,80%	0,80%
Coût état « progression »	131	± 30%	139 799	140 412	-0,22%	0,22%

La variation du RDCR sur la variation du prix de nivolumab est quasi proportionnelle.

Tableau 11 : Analyse déterministe sur le prix de Nivolumab

PPTTC sans honoraire pharmacien (€)	RDCR (€/QALY)	% de variation du RDCR
██████ € (-46%)	80 161	- 43%
██████ € (-20%)	114 263	- 18%
██████ € (référence)	140 106	
██████ € (+10%)	152 983	+ 9%

Il existe une incertitude sur le prix de l'association Ramucirumab plus docetaxel puisque le ramucirumab ne dispose pas de prix en France. L'analyse de sensibilité réalisée sur le prix retenu dans le modèle (██████) en testant une variation de $\pm 20\%$ ne modifie pas la frontière d'efficacité et donc le RDCR de nivolumab.

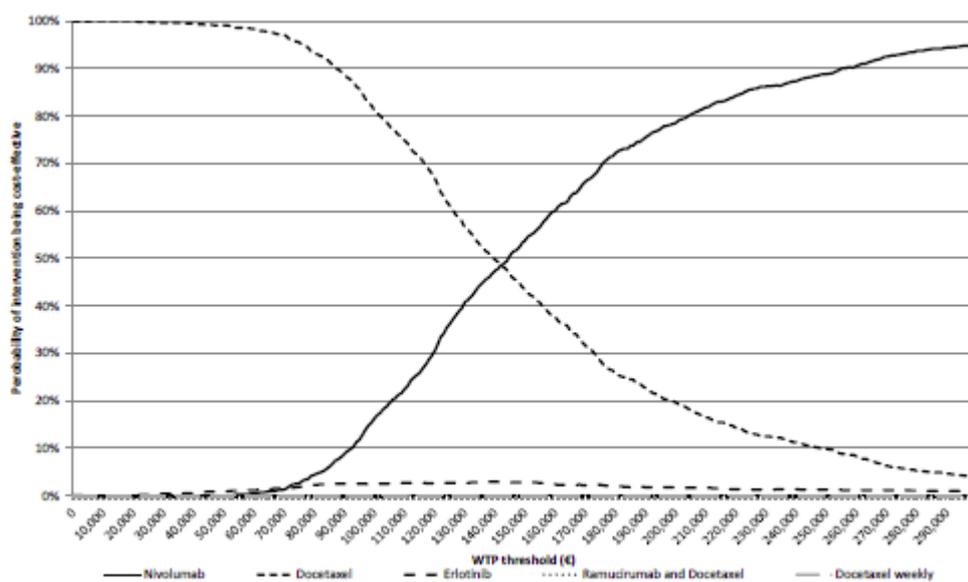
Analyse de sensibilité probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste teste l'impact sur le RDCR de la variabilité combinée des paramètres cliniques, de coût et d'utilité. L'intervalle de confiance, l'erreur standard et la décomposition de Cholesky des matrices de variance/covariance sont présentées dans le fichier excel mis à la disposition de la HAS.

Le RDCR moyen de Nivolumab versus Docetaxel est estimé à 142 635 €/QALY. Toutes les simulations sont dans le quadrant nord-ouest, ce qui indique que Nivolumab est plus efficace et plus coûteux que Docetaxel de manière certaine.

L'analyse probabiliste multi-option indique que l'efficacité de Nivolumab (au sens de la maximisation du bénéfice net) est certaine à 80% pour un RDCR égal à 208 000 €/QALY. Elle est certaine à 90% pour un RDCR égal à 255 000 €/QALY

Figure 2 : Analyse probabiliste multi-option



► Analyse des limites et de la validité de l'étude

Dans la discussion, l'industriel identifie 3 limites à son évaluation.

L'absence de comparateurs pertinents en raison du manque de données pour documenter le modèle (gemcitabine, vinorelbine, pembrolizumab), et le manque de robustesse des données utilisées pour documenter deux comparateurs (erlotinib, ramucirumab+docétaxel).

L'incertitude entourant la durée de traitement réelle pour nivolumab et ses comparateurs, avec le recours à la durée avant progression pour l'appréhender. Cette question est particulièrement sensible chez les patients longs répondeurs. Si le traitement devait être arrêté chez ces patients avant la progression de la maladie, cela concourrait à améliorer l'efficacité de nivolumab. Des études sont en cours sur cette question.

La restriction des effets indésirables inclus aux seuls effets survenant avec une incidence supérieure à 1% de grade 3 ou plus, peut sous-estimer le meilleur profil de tolérance de nivolumab. Leur valorisation soulève également des limites, mais l'impact sur le RDCR est marginal.

La validité des résultats présentés repose sur l'analyse de la concordance des durées simulées (de survie globale et de survie sans progression) avec, d'une part, des données issues des essais effectués avec Nivolumab et, d'autre part, des données en vie réelle. L'industriel conclut à la validité de ses extrapolations jusqu'à 4 ans pour Nivolumab et jusqu'à 5 ans pour docetaxel.

L'industriel conclut que les résultats présentés sont robustes, dans la mesure où aucune modification de la frontière d'efficacité n'est observée sur les trois scénarios testés.

4.6.2 Analyse critique des résultats et de l'incertitude

► Résultats de l'étude économique

Les résultats sont présentés de manière claire et adaptée.

Les résultats sont présentés selon trois scénarios : une analyse de référence et deux scénarios extrêmes pouvant être interprétés comme une borne basse et une borne haute de la valeur centrale du RDCR⁵.

Les trois scénarios positionnent uniquement nivolumab et docétaxel sur la frontière d'efficacité. Docetaxel est le comparateur le plus pertinent de nivolumab, d'après les recommandations françaises et européennes, et l'évaluation est réalisée à partir de données cliniques issues d'un essai clinique de phase III. L'évaluation de docétaxel hebdomadaire, d'erlotinib et de l'association ramucirumab+docetaxel, sont plus fragiles en raison des données cliniques disponibles.

Selon l'analyse de référence, le RDCR de nivolumab versus docetaxel est égal à 140 106 €/QALY. Ce résultat est fondé sur des hypothèses de modélisation raisonnables, mais par définition incertaines. Les analyses en scénario permettent d'estimer les RDCR extrêmes associés à des choix de modélisation plus favorables ou au contraire défavorables au produit, en adoptant d'autres hypothèses qui restent plausibles. Les RDCR estimés sont respectivement de 84 883 €/QALY et de 170 158 €/QALY.

► Interprétation de l'incertitude et de la transposabilité des résultats en vie réelle

La frontière d'efficacité n'est pas impactée par les différentes analyses de sensibilité. En revanche, la valeur du RDCR de nivolumab versus docetaxel est soumise à des incertitudes structurelle et paramétrique fortes.

Incertitude structurelle

L'hypothèse de modélisation qui a le plus d'impact sur l'estimation du RDCR est la définition d'une durée de traitement maximal. L'analyse de référence considère que le traitement est poursuivi jusqu'à progression de la maladie. Si un arrêt de traitement est modélisé avant la progression chez les patients longs répondeurs, cela se traduit par une amélioration de l'efficacité de Nivolumab de 31% à 48% après 96 ou 52 semaines respectivement. Une étude est en cours pour évaluer l'impact de durées de traitement limitées chez les patients longs répondeurs et les résultats seront disponibles en 2017.

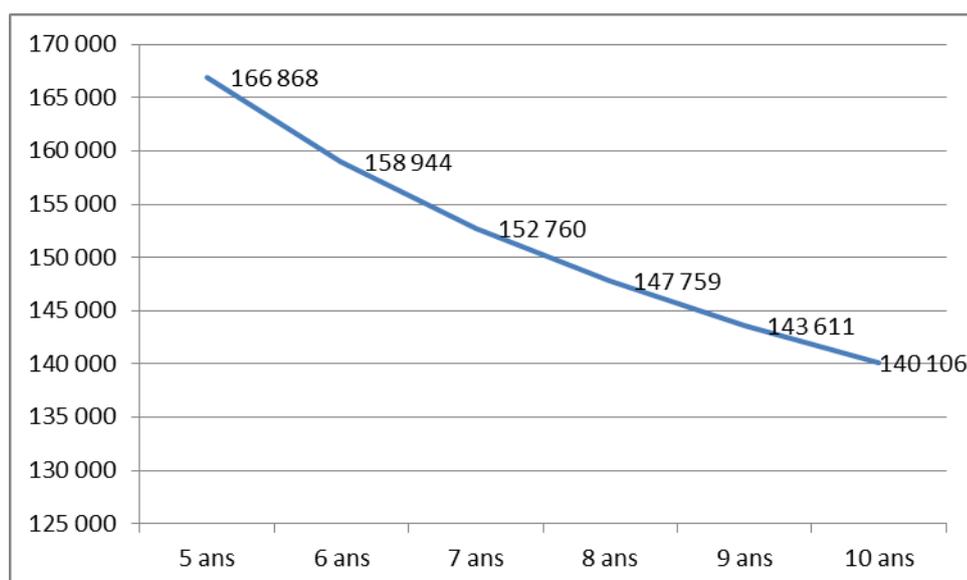
Les autres hypothèses ayant le plus d'impact sur le RDCR sont liées à l'extrapolation de la survie globale et de la survie sans progression.

⁵ Chacun de ces scénarios est soumis à une incertitude autour de la valeur du RDCR.

- Le choix d'une fonction paramétrique qui décrit une probabilité de survie globale plus faible à long terme sous docetaxel (1.29% à 5 ans versus 1.50% ; 0.09% à 10 ans versus 0,43%) augmente le RDCR de 12% (157 471 €/QALY).
- Le choix de la fonction paramétrique pour l'extrapolation des durées de survie sans progression n'a pas d'impact pour le bras docetaxel. La fonction retenue pour le bras nivolumab n'est pas en faveur du produit (-11% avec une fonction log-normal).

L'incertitude sur l'extrapolation des données de survie se retrouve dans la variabilité des résultats en fonction de la durée de simulation retenue. Compte tenu des données disponibles, la simulation jusqu'à 10 ans conduit vraisemblablement à une sous-estimation du RDCR.

Figure 3 : Variation du RDCR en fonction de la durée de simulation (analyse de référence).



Deux hypothèses n'ont pas été analysées par les auteurs, leur impact précis sur le RDCR de nivolumab n'est donc pas connu :

- l'extrapolation de l'effet de Nivolumab versus docétaxel au cours du temps (hypothèse de l'industriel d'un HR constant, non étayée) ;
- l'arrêt automatique du traitement par nivolumab après progression radiologique (hypothèse contredite dans l'essai clinique, puisque 22% des patients ont continués leur traitement 1,25 mois après progression).

Incertitude paramétrique

Une forte incertitude sur le RDCR est générée par l'estimation de l'effet traitement de nivolumab sur la survie globale. En appliquant une variabilité du hasard ratio correspondant à l'intervalle de confiance observé dans l'essai (HR=0.6 ; IC95% 0.44 – 0.79), le RDCR varie entre 88 533 €/QALY et 263 159 €/QALY (-37% ; +88%).

L'incertitude paramétrique globale sur le RDCR, liée à la valeur des paramètres de survie, de coût et d'utilité, est testée dans l'analyse probabiliste.

Sous les hypothèses et les choix méthodologiques retenus dans l'analyse de référence, elle permet de conclure avec certitude que nivolumab est plus efficace et plus coûteux que docetaxel.

La valeur du RDCR est soumise à une incertitude relativement importante, puisqu'un degré de confiance sur l'efficience de 80% est obtenu pour un RDCR de 208 000€/QALY alors que le RDCR moyen est de 142 635€/QALY.

Transposabilité des résultats en vie réelle

L'efficacité estimée dans ce travail concerne des patients ayant un ECOG \leq 1.

Par ailleurs, l'efficacité de nivolumab versus docetaxel en vie réelle dépend de deux mécanismes principaux.

L'efficacité de Nivolumab est directement dépendante des futures pratiques de prescription, notamment des règles d'arrêt de traitement pour les patients longs-répondeurs, et des possibilités d'utilisation des reliquats. L'analyse du scénario optimiste montre que l'efficacité de nivolumab sera améliorée, si les futures études permettent de définir des règles d'arrêt de traitement avant progression chez les patients longs répondeurs et que les pratiques permettent une utilisation optimale des reliquats.

Elle est également dépendante de l'efficacité de nivolumab en vie réelle et en particulier de la durée de survie globale des patients. L'analyse du scénario optimiste montre que l'efficacité de nivolumab sera dégradée, si la durée de survie globale maximale en vie réelle est de 5 ans.

4.7 Commentaires généraux

Deux points forts du dossier sont le choix du comparateur de l'étude de phase III, qui est le traitement de référence en France et l'utilisation des résultats de cet essai clinique pour renseigner le RDCR de Nivolumab présenté dans cet avis.

Les efforts de l'industriel sont à souligner, lors de l'échange technique, pour améliorer la qualité méthodologique de l'évaluation médico-économique soumise.

5. Annexe 3 – Echange 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 le 04 novembre 2015.

Analyse de référence

Au vu de l'incertitude générée par plusieurs choix méthodologiques en faveur du produit, il est considéré que l'analyse de référence déposée par l'industriel correspond à une analyse en scénario « optimiste ».

En conséquence, il est attendu qu'une nouvelle analyse de référence soit présentée, et que l'analyse en scénario « optimiste » soit accompagnée d'une analyse en scénario « pessimiste ». Le tableau de synthèse ci-dessous reprend les hypothèses correspondantes aux trois analyses attendues.

Les explications pour les changements attendus dans l'analyse de référence sont développées dans la liste de questions ci-dessous.

Tableau récapitulatif

	Analyse de scénario optimiste	Analyse de référence	Analyse de scénario pessimiste
Population simulée	Essai 017	Essai 017	Essai 017
Poids	BMS LENS (70kg)	BMS LENS (70kg)	Essai 017 (75kg)
Horizon temporel	10 ans	10 ans	5 ans (voir Q.3)
Durée de traitement maximal	96 jours	Jusqu'à progression (Voir Q.11)	Jusqu'à progression (Voir Q.11)
Fonction paramétrique sur la survie globale (Docetaxel)	Log-logistique	Correction attendue (voir Q. 13)	Spline 2 hazard
Gaspillage	NON	OUI	OUI
Estimation des coûts	Correction attendue	Correction attendue	Correction attendue

Rapport de présentation

- 1) Pouvez-vous confirmer que pour calculer le prix annuel de ████████ € PFHT, les hypothèses suivantes ont été utilisées ?
 - a. Un partage des flacons (c.-à-d. Une absence de prise en compte des coûts liés aux pertes de reliquat)
 - b. Un poids moyen de 70 kilogramme par patient
- 2) Pouvez-vous nous expliquer quelle durée moyenne de traitement, par patient, a été retenue pour calculer le CA de ████████ TTC à 2 ans ?

Modélisation

Choix structurants de l'évaluation

Horizon temporel

- 3) Il est attendu qu'une analyse de sensibilité soit réalisée sur la nouvelle analyse de référence avec un horizon temporel de 5 ans. Par ailleurs, il est attendu que l'analyse en scénario pessimiste soit réalisée avec un horizon temporel de 5 ans.

Explication de la demande : Les données du SEER montrent que les survies à 5 ans pour les patients atteints d'un CBNPC stades IIIb et IV sont respectivement de 5% et 1%. [6] De plus, il est attendu un moins bon pronostic pour le type histologique épidermoïde versus non-épidermoïde. [7] Au regard de ces données épidémiologiques et de l'incertitude générée par les méthodes d'extrapolation à long terme d'une part, ainsi que par l'application d'un hazard ratio pour nivolumab constant au cours du temps d'autre part, un horizon temporel à 5 ans semble plus cohérent. Dans un récent MTA du NICE sur les traitements du CBNPC chez des patients précédemment traités (review of NICE technology appraisals 162 et 175), l'horizon temporel de 5 ans a été choisi en analyse de référence. [8]

La population simulée

- 4) Les données d'efficacité de nivolumab et de ces comparateurs sont issues de trois essais cliniques (CheckMate 017, Garassino 2013 et Garon 2014). Un argumentaire rigoureux est attendu afin de justifier la comparabilité des caractéristiques des patients à l'inclusion de ces essais (ex : âge, sexes, proportion des stades métastatiques, nombre de thérapies antérieures, niveau de performance-score ECOG, etc.).
- 5) Pouvez-vous également présenter une analyse comparative critique des populations de l'essai clinique CheckMate 017 d'une part et des études observationnelles BMS LENS et KPB-2000-CPHG d'autre part (cohorte II, population française) en termes d'âge, sexe, proportion des stades métastatiques, nombre de thérapies antérieures, niveau de performance (score ECOG), etc. ?

Explication des questions 4 et 5. Il est en particulier attendu que les auteurs discutent de l'impact sur l'efficacité modélisée des traitements, d'éventuelles différences en termes de sévérité et de performance des patients inclus.

- 6) Concernant le poids de 70 kg, obtenu via l'étude observationnelle BMS LENS pour une population de patient français (Cohorte II), pourriez-vous préciser :
- Si ce poids a été renseigné au moment du diagnostic initial de la maladie ou au moment de l'initiation de la deuxième ligne ?
 - S'il s'agit d'un poids mesuré ou évalué approximativement par le clinicien ? (cf. p58 Rapport BMS LENS « *Approximate weight loss noted at initial diagnosis and approximate weight loss since that diagnosis* »)
 - Sur combien de dossiers-patient français ce poids de 70 kg repose-t-il ?

Explication de la question : Il est attendu dans l'analyse de référence du modèle que soient intégrés des caractéristiques de patients CBNPC épidermoïdes initiant une deuxième ligne. En cas de doute vis-à-vis des données BMS LENS, il est préférable d'utiliser en analyse de référence le

⁶ <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-survival-rates>

⁷ Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, Eguchi K, Mori M, et al. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol* 2008;3:46–52

⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG347/documents/lung-cancer-nonsmall-cell-erlotinib-gefitinib-post-chemotherapy-rev-ta162-ta175-assessment-report2>

poids observé dans Checkmate 017 et de mettre également à jour les calculs de coûts moyens annuels et de CA dans le rapport de présentation.

Comparateurs

- 7) Concernant les comparateurs ne pouvant être inclus dans la méta-analyse :
 - a. Pour Gemcitabine, représentant 23,7% des utilisations en France en deuxième ligne du CBNPC épidermoïde (Tableau 58 p.131 du rapport BMS LENS), pourriez-vous justifier quantitativement les affirmations considérant que « *Gemcitabine cost is higher than docetaxel and it's efficacy is, at best, equivalent to docetaxel* » (p.55 Rapport technique) ?
 - b. Pour Vinorelbine, représentant 11,3% des utilisations en France en deuxième ligne du CBNPC épidermoïde (Tableau 58 p.131 du rapport BMS LENS), pourriez-vous justifier quantitativement l'affirmation considérant que « *vinorelbine cost is higher than docetaxel* » ?
- 8) Pourriez-vous apporter plus d'information dans l'introduction de votre rapport, et ce afin de mieux comprendre le contexte clinique, concernant :
 - a. L'arrivée des prochaines immunothérapies
 - b. L'utilisation du docétaxel hebdomadaire en vie réelle ? Justifier pourquoi des différences d'efficacité et de tolérance n'ont pas été intégrées dans la modélisation à partir des données de la revue systématique de la littérature et de la méta-analyse.

Explication de la question : L'Institut National du Cancer recommande en traitement de deuxième ligne dans son référentiel « docétaxel tous les 21 jours ou hebdomadaire ». Les auteurs intègrent dans leur évaluation la posologie hebdomadaire, mais en utilisant les données d'efficacité et de tolérance de « docétaxel tous les 21 jours », pour un coût d'administration bien plus élevé que cette dernière. Bien que conforme aux principes méthodologiques de la HAS, l'évaluation n'apporte en l'état aucune information utile pour le décideur.

Les hypothèses du modèle

- 9) Quelle est la proportion de patients dans CheckMate 017 progressant (d'après les critères RECIST) sous nivolumab mais maintenue sous traitement après progression radiologique ? Renseigner également la durée sous traitement moyenne, médiane, minimum et maximum pour ces patients.
- 10) Il est attendu qu'en vie réelle, nivolumab soit prescrit tant que des bénéfices cliniques soient constatés. Pourriez-vous discuter du décalage attendu entre :
 - a. La fréquence des mesures de la progression radiologique dans l'essai Checkmate 017 et la pratique réelle en France ?
 - b. La progression radiologique, utilisée dans l'essai, et la progression clinique, utilisée en vie réelle comme règle d'arrêt de traitement pour nivolumab ?

Explication des questions : Dans la modélisation, l'aire sous la courbe de la PFS correspond au temps total passé par les patients dans l'état « Survie sans progression », et donc à la durée de traitement. Un décalage en vie réelle entre la progression radiologique (observée par le critère RECIST dans l'essai CheckMate 017) et la progression clinique, avec une hypothèse d'arrêter le traitement à la progression radiologique est vraisemblablement en faveur du produit. En effet, il est attendu en pratique, et ce en cohérence avec le RCP, que les patients continuent de recevoir les traitements tant que la progression clinique n'est pas constatée. Certains modèles dans le cancer du poumon intègrent un décalage entre la progression radiologique (données de l'essai clinique) et l'arrêt de traitement (ex : Rapport de l'Evidence Review Group dans le TA 296 sur le site du NICE).

- 11) Il est attendu que dans la règle d'arrêt de traitement à 96 semaines soit supprimée dans l'analyse de référence, pour être en accord avec le RCP de Nivolumab.

Explication de la demande : L'industriel suggère que chez les patients longs répondeurs, il serait possible de maintenir un bénéfice clinique tout en arrêtant les prises de nivolumab. L'hypothèse d'une durée maximale de traitement de 96 semaines chez les patients répondeurs à long-terme est donc appliquée en analyse de référence. Il s'agit d'une hypothèse fondée sur la règle d'arrêt de traitement envisagée dans l'essai de phase 1 CheckMate003. Règle non-reprise dans l'essai de phase 3 CheckMate 017. Le RCP de nivolumab précise que « le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement ». Le SEESP considère que l'hypothèse d'appliquer une durée de traitement maximale (96 semaines) est favorable au produit et ne reflète pas, en l'état actuelle des connaissances, l'utilisation en vie réelle du produit.

Estimation de la répartition des patients dans les états du modèle

- 12) Concernant le choix de la fonction paramétrique log-logistique pour l'extrapolation de la survie (Tableau 20 du rapport technique) ?
- Pouvez-vous confirmer que la survie conditionnelle présentée dans le tableau 20, p.40 représente la probabilité d'être vivant à 10 ans si on était vivant à 5 ans, et détailler les calculs ayant permis d'arriver à ces données ?
 - Pourquoi n'avoir validé vos extrapolations que sur la survie conditionnelle et pas sur le taux de survie absolu (en discutant des éléments qui peuvent expliquer les variabilités observées dans les trois sources de référence) ou la survie conditionnelles à 12 mois ? Merci de renforcer cet argumentaire.
- 13) A défaut de ne pouvoir apporter une démonstration robuste de la validité de l'extrapolation jusqu'à 5 ans avec la fonction log-logistique, il est attendu que les auteurs fassent le choix de la fonction paramétrique la plus conservatrice en analyse de référence, c'est-à-dire la fonction spline 2 hazard.

Explication de la demande : Le choix de la fonction paramétrique log-logistique, permettant l'extrapolation de la survie à partir de l'essai CheckMate 17, n'apporte pas les critères AIC / BIC les plus bas. Les auteurs font le choix de cette fonction log-logistique en s'appuyant sur deux arguments qui semble fragiles au SEESP :

- *La survie conditionnelle entre 5 et 10 ans dans le registre SEER. Cette survie conditionnelle est calculée sur des taux très bas (ex : Au stade IV, à 6 ans, 1% de survie et à 11 ans, 0,6% de survie).*
- *Un taux de survie à 5 ans, provenant de la littérature française, or ce taux ne correspond pas à un taux mesuré à partir de l'initiation de la deuxième ligne mais du diagnostic.*

D'autre part, les médianes d'OS à 6 mois sont plus proches des résultats de Checkmate 017 avec la fonction single 2 que log-logistique. Et enfin, comme soulignés par les auteurs, le DSU 14 du NICE souligne que l'application d'un Hazard Ratio ne s'applique pas en théorie sur une fonction paramétrique log-logistique.

Puisque le choix entre les deux fonctions est incertain et impact fortement les résultats, le SEESP souhaiterait, à défaut d'un argumentaire convainquant, voir un scénario conservateur en analyse de référence.

- 14) Pourquoi ne pas avoir gardé les données de l'essai Checkmate 017 plutôt que celles simulées par la fonction paramétrique sur les premiers mois du modèle pour docétaxel et nivolumab ?

Effets traitements

- 15) Concernant la revue systématique / méta-analyse :

- a. Comment avez-vous obtenu les HR utilisés pour l'analyse coût-efficacité (p.47 du rapport technique) à partir des données produites par la méta-analyse (p.20 et 21 du rapport de la méta-analyse) ? Merci de détailler l'approche.
 - b. Comment avez-vous considéré les hétérogénéités cliniques, méthodologiques, statistiques entre CheckMate 017 et Garassino. Et al 2013 et Garon et al.2014?
 - Il est attendu une discussion plus détaillée que celle proposée sur l'hétérogénéité des études incluses dans la méta-analyse, avec une prise de position claire sur la qualité des données d'efficacité comparatives entrées dans le modèle.
- 16) Les données sur la survie globale indiquent un HR constant sur la durée de l'essai. Quels arguments cliniques permettent de soutenir l'extrapolation de ce HR constant sur une période plus longue ?
- 17) Pouvez-vous commenter les effets paliers observés pour Nivolumab et docetaxel sur les courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression et la survie globale dans Check-Mate 017 ?
- 18) Concernant la méthode de modélisation de la survie globale pour Nivolumab, le rapport renvoi à deux explications en apparence contradictoire :
- Rapport technique p.34: « *A log-logistic curve was fitted to the docetaxel arm of the CheckMate017 trial and, [...] the HR reported from the CSR was applied to this docetaxel fitted curve to estimate OS in the nivolumab arm* ».
 - Rapport technique p.42: « *OS is modeled using the log-logistic survival function for both docetaxel and nivolumab, combined with the HR of nivolumab versus docetaxel* »
- Pouvez-vous clarifier la méthode de modélisation de la survie globale pour Nivolumab ?

Evènements indésirables

- 19) Quels sont les effets indésirables attendus à long terme, en présence d'un anticorps monoclonal ?
- 20) Vous affirmez p.44 du rapport technique que l'introduction des conséquences des effets indésirables sur la première semaine surestime l'impact des effets indésirables dans le bras nivolumab. Pouvez-vous discuter du risque de surestimation, potentiellement plus importante, de l'impact des effets indésirables dans les bras comparateurs en appliquant les fréquences d'effets indésirables sur la totalité de la population vivante au cycle 1.

Estimation des résultats de santé

- 21) Les intervalles de confiance présentés dans le tableau 28 du rapport technique semblent inversés.

Estimation des coûts

- 22) D'une manière générale, les coûts intégrés dans l'analyse sont insuffisamment détaillés (ressources couvertes, méthode de calcul).
- 23) Pourquoi ne pas avoir utilisé les données recueillies dans l'étude BMS Lens pour estimer les ressources consommées ? Sauf argument contraire, il est attendu que l'analyse de référence, ainsi que les analyses en scénario, reposent sur les coûts récemment recueillis par l'industriel.

Explication de la question : L'estimation des coûts reposent sur une étude rétrospective française incluant des patients entre 07/1998 et 06/1999. Cette étude est ancienne et ne représente probablement plus les coûts de prise en charge en 2015.

- 24) Il est attendu une justification solide, au regard des pratiques actuelles, d'un coût de prise en charge post-progression inférieur au coût de prise en charge avant progression. A l'absence de cette argumentation, il est attendu qu'une correction des coûts de prise en charge soit apportée au modèle afin d'intégrer des coûts plus en rapport avec la réalité de la prise en charge. Une analyse de sensibilité est attendue permettant de tester l'impact d'un coût « post-progression » nettement supérieur au coût de l'état de santé « PFS ». Détailler la méthode de calcul du coût de prise en charge post-progression.

Explication de la question : La méthode qui a permis d'estimer le coût de prise en charge post-progression est peu robuste. Le taux de 7,2% n'a pas été identifié dans la source référencée. Les BSC auxquels ce coût se rapporte ne sont pas du tout définis.

Nivolumab entraînant dans l'analyse un nombre de prise en charge de patient en progression plus important que Docétaxel, la sous-estimation du coût de l'état de santé « progression » est en faveur du produit. D'autre part, il ne semble pas recevable que les coûts de l'état « progression » n'intègre que des coûts de traitement, et non des coûts d'hospitalisation, de consultation avec des professionnels de santé dont des infirmiers. A titre indicatif, le MTA du NICE reporte dans le tableau 46 les volumes de soins consommés par états de santé en Angleterre qu'il serait possible de valoriser avec des coûts unitaires français.

- 25) Préciser à quoi correspondent les coûts issus de la littérature (ex : assurance maladie obligatoire et/ou aussi le reste à charge) et vérifier la conformité avec la perspective choisie.
- 26) Justifier l'absence de comptabilisation des dépassements.
- 27) Intégrer dans l'analyse de référence les coûts transports en cohérence avec la perspective health care payers retenue (AMO+patients).

Explication de la question : seule la part remboursée des coûts de transport des patients en ALD semble prise en compte (ex : 36% des patients). Aucune justification n'est apportée concernant le reste à charge des patients.

- 28) Le coût de transport sanitaire est-il appliqué au coût d'administration ainsi qu'au coût de prise en charge des effets indésirables nécessitant une hospitalisation ?
- 29) Pourriez-vous nous fournir le « *supplemental data file* » de l'étude BMS LENS détaillant les analyses de coût de prise en charge du cancer du poumon pour la France ?
- 30) Concernant le coût des états du modèle, le fichier Excel et le rapport technique semblent indiquer des données différentes, merci de corriger si nécessaire. (Rapport technique p60, PFS = 208€ et Progression = 160€ ; Fichier Excel, PFS = 191,65€ (onglet « Costs » cellule M24), Progression = 147,78€ (onglet « Costs » cellule M45).
- 31) Justifier pourquoi la répartition des traitements observée dans BMS LENS en 3^{ième} ligne n'est pas utilisée (table 59 p133 du rapport BMS LENS) ? Il est attendu que l'analyse de référence, ainsi que les analyses en scénario, intègrent un coût de traitement identique en 3^{ième} ligne, indépendamment du traitement reçu en 2^{ième} ligne.
- 32) Pouvez-vous confirmer et, le cas échéant, justifier, que les coûts des traitements pour erlotinib et ramucirumab sont appliqués sans durée maximale de traitement pour les patients long-répondeurs ?
- 33) Il est attendu que l'analyse de référence repose sur une hypothèse de perte du reliquat pour nivolumab.

Explication de la question : Au regard du nombre total de patient éligible à nivolumab dans le cancer bronchique et le mélanome (respectivement █████ et █████ patients pour la population

rejointe à 2 ans) sur la totalité de territoire français d'une part et de la durée de conservation du produit (24 heures) d'autre part, l'hypothèse de partage de flacon ne semble pas réaliste.

- 34) Il est attendu, sauf justification contraire, que les analyses de référence et en scénario intègrent les coûts supplémentaires de la surveillance des effets indésirables pour l'intervention Nivolumab, et ce au moins jusqu'à 5 mois après l'arrêt du traitement

Explication de la question : Le RCP de Nivolumab précise : « Les patients doivent être continuellement surveillés (au moins jusqu'à 5 mois après la dernière dose), un effet indésirable avec nivolumab pouvant survenir à tout moment pendant ou après l'arrêt du traitement ».

Validation

- 35) Pourriez-vous présenter la recherche documentaire qui a permis d'identifier les données de survie en seconde ligne du cancer du poumon à 5 et 10 ans ?
- 36) Quelles sont les données de survie dans l'essai Checkmate 017 au-delà de 12 mois ?
- 37) Le taux de 2,6% de survie à 5 ans est utilisé dans la section validation du document pour justifier le choix de la fonction paramétrique extrapolant l'efficacité de Docétaxel à 5 ans. Pouvez-vous confirmer que ce taux de 2,6% correspond à une survie du CBNPC épidermoïde depuis la date de diagnostic, et non depuis la date d'initiation de la deuxième ligne ? Au regard de cette information, pourriez-vous discuter l'incertitude de l'extrapolation.
- 38) Pourriez-vous intégrer erlotinib dans le chapitre « validation » du rapport technique ?
-

Résultats et analyses de sensibilité

Analyse principale

- 39) En plus des QALY et LYG totaux à l'horizon temporel du modèle, Pouvez-vous, pour chaque traitement, présenter le nombre de QALYs et AVs spécifique à chaque état du modèle ?

Analyses de sensibilité déterministe univariées

- 40) Une analyse de sensibilité est attendue intégrant les scores d'utilité des états sans progression et post-progression spécifiques à docétaxel et nivolumab. Par définition, cette analyse n'intègre pas les décrets d'utilité liés aux effets indésirables.
- 41) Une analyse de sensibilité est attendue intégrant une extrapolation de la PFS de nivolumab avec la fonction Spline 2 hazard.

Bibliographie

Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, Eguchi K, Mori M, et al. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol* 2008;3:46–52.

Bristol-Myers Squibb. Report Type Non-interventional Study Report for Study CA209-116 Treatment Patterns, Outcomes and Resource Use Study for Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer (Squamous and Non-Squamous) in Europe. August 2015. [BMS LENS]

Chevalier J, De Pouvourville G. Valuing EQ-5D using Time Trade-Off in France. *European Journal of Precision Health economics*. 2013; 14:57-66.

Debieuvre D, Locher C, Neidhardt AC et al. Évolution en 10 ans du cancer bronchique non à petites cellules en fonction du sexe. Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux. *Revue des Maladies respiratoires*. Novembre 2014, 31 (9) ; 805–816.

Garassino MC, Martelli O, Brogginini M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013 Sep;14(10):981-8.

Garon E, Ciuleanu E, Arrieta O. (2014) Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 384, 665-673.

Institut Nationale du Cancer (INCa). Les cancers en France-Edition 2014. p31. <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/824-les-cancers-en-france-edition-2014>.

Institut Nationale du Cancer (INCa). Cancer bronchique non à petites cellules- Référentiel national de RCP. Mars 2015. Accessed 07/15/2015. <http://www.e-cancer.fr/>.

Locher C, Debieuvre D, Coëtmeur D et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: The KBP-CPHG studies. *Lung Cancer*. Volume 81, Issue 1, July 2013, Pages 32–38.]

Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii27-39.

SEER. <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-survival-rates>

Shepherd FA, Dancey J, Rambau R, et al. Prospective randomized trial of Docetaxel versus best supportive care in patients with non small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000, 18 : 2095-103

Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353:123-32.

NICE, TA347 <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG347/documents/lung-cancer-nonsmall-cell-erlotinib-gefitinib-post-chemotherapy-rev-ta162-ta175-assessment-report2>

NICE. DSU Technical support document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data. June 2011 (last updated March 2013).



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr