



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

OPDIVO (nivolumab)

en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique, présentant des traces de maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante

Validé par la CEESP le 15 mars 2022

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	8
3. Complément B. Tableaux de synthèse	10
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	10
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	21
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	25
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	28
4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience	30
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	30
4.1.1. Modélisation	30
4.1.2. Valorisation des coûts	36
4.1.3. Validation externe	41
5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	42
5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	42
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	43
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	43
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	43
Table des annexes	45
Table des illustrations et des tableaux	53
Références bibliographiques	55
Abréviations et acronymes	56

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – mars 2022 – ISBN :

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société Bristol Myers Squibb (BMS), soutient une demande d'inscription de OPDIVO (nivolumab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne l'utilisation de nivolumab en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de cancer de l'œsophage (CO) ou de la jonction œso-gastrique (JOG), présentant des traces de maladie résiduelle après une radiochimiothérapie (RCT) néoadjuvante. Le périmètre de l'évaluation économique est plus restreint que la demande de remboursement qui elle correspond à l'indication de l'AMM obtenue le 28/07/2021 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible de cette extension d'indication à 850 nouveaux patients par an. La population de l'analyse économique représente 95% de la population couverte par l'AMM, soit 809 patients.

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

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée par rapport à la surveillance seule (ASMR III) ;
- un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) de 49 572 €/QALY versus la surveillance seule, dans la modélisation retenue par la CEESP au prix en vigueur au moment du dépôt et revendiqué par l'industriel;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur trois ans dans la modélisation retenue par la CEESP au prix en vigueur au moment du dépôt et revendiqué par l'industriel.

Le chiffre d'affaires de nivolumab pour l'ensemble de ses indications communiqué par l'industriel au moment du dépôt était compris entre [REDACTED] d'euros TTC à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication, dont 4,0 à 4,7% associé la présente indication.

Compte tenu de l'absence de stratégie adjuvante dans l'indication, la mise à disposition de nivolumab entraînera une augmentation du nombre d'administrations hospitalières dans cette indication : au maximum 17 administrations par patient. **Ainsi un impact sur l'organisation des soins est revendiqué par l'industriel.**

La surveillance étant la seule prise en charge actuelle dans cette indication, nivolumab permettra d'offrir une alternative médicamenteuse. Une gestion des éventuels événements indésirables sera nécessaire pour ces patients. **Ainsi, un impact sur les modes de prise en charge des malades est revendiqué par l'industriel.**

1.1.1.3. Autres indications et extensions à venir

De nombreuses études de phase III sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication dont 1 qui est susceptible d'amener à un remboursement dans un futur proche dans le carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable.

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

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

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

Le périmètre de l'analyse a été restreint par rapport à la demande de remboursement afin d'être cohérent avec les données cliniques sur lesquelles reposent l'évaluation médico-économique.

L'objectif de l'analyse est ainsi d'établir la frontière d'efficience pour les traitements adjuvants des patients adultes atteints d'un CO ou de la JOG, ayant reçu une RCT néoadjuvante **précédant une résection complète** de la tumeur et présentant des traces de maladie résiduelle sur pièce opératoire.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 1 réserve importante relative à la structure du modèle qui ne permet pas d'intégrer le risque de décès en fonction du temps et 3 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Sur un horizon temporel de 15 ans, au prix public TTC de 2 481,18 € et selon les choix structurants retenus dans l'évaluation économique, l'analyse de l'efficience du nivolumab dans l'indication visée conduit à :

- un différentiel des coûts totaux actualisés par patient de 48 634 € *versus* la surveillance seule ;
- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 1,19 pour les années de vie gagnées (AVG) et de 0,98 pour les années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALYs) *versus* la surveillance seule ;
- un RDCR de 40 797 €/AVG et de 49 572 €/QALY *versus* la surveillance seule.

L'analyse de sensibilité déterministe montre une faible variabilité du RDCR.

La probabilité que nivolumab soit l'intervention la plus coût-efficace est de 80% à partir d'une disposition à payer de 75 000 €/QALY.

Toutefois, bien que l'incertitude explorée au travers des analyses de sensibilité déterministe et probabiliste soit relativement limitée, il existe une incertitude non quantifiable sur l'estimation des probabilités de transitions de l'état « survie post-récidive (SPR) » au décès. Cette incertitude est liée :

- à l'utilisation de données externes issues du registre néerlandais IKNL dont la transposabilité à la pratique française n'est pas assurée ;
- à l'extrapolation de ces données, faisant l'hypothèse d'un risque constant de décès après récurrence, imposée par la structure du modèle, sans validation clinique suffisante et sans analyse de sensibilité permettant de tester ce choix.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de nivolumab est acceptable, bien qu'elle soulève 1 réserve mineure relative à l'intégration de la durée de traitement méthodologiquement différente de celle réalisée dans le modèle de l'efficience (cf tableau de synthèse).

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix public du nivolumab, et selon les parts de marchés prévisionnelles envisagées par l'industriel, la mise à disposition du nivolumab dans la nouvelle indication revendiquée générerait un impact budgétaire sur les dépenses de l'assurance maladie de [REDACTED] d'euros pour le traitement de [REDACTED] patients par nivolumab sur un horizon temporel de 3 ans, soit une augmentation de 256% des dépenses de l'assurance maladie dans cette indication.

Dans l'environnement où nivolumab n'est pas utilisé dans cette indication, le total cumulé de la dépense à 3 ans est de [REDACTED] €. Le principal poste de dépense est le coût de suivi, qui représente [REDACTED] € soit 65% des dépenses totales. Dans l'environnement où nivolumab est commercialisé, le total cumulé de la dépense à 3 ans est de [REDACTED] €. Le principal poste de dépense est le coût d'acquisition du nivolumab, qui représente [REDACTED] € soit 67% des dépenses totales.

Tous les paramètres testés en analyse de sensibilité déterministe sont associés à une variation faible de l'impact budgétaire qui est estimée au maximum à 10%.

Les variations sur le prix de nivolumab et la population cible font varier le montant de l'impact budgétaire dans la même proportion.

Dans un contexte de besoin médical non couvert dans l'indication visée, il peut être attendu que nivolumab soit plus rapidement prescrit par rapport à la surveillance seule. Ainsi, la CEESP a réalisé un scénario testant une part de marché de [REDACTED] en année 1 (versus [REDACTED] dans l'analyse de référence), augmentant l'impact budgétaire de 15%.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- Au prix retenu dans la modélisation, le nivolumab dans l'indication visée est associé à un RDCR de 49 572 €/QALY versus la surveillance seule sur 15 ans ;
- La probabilité que nivolumab soit l'intervention la plus coût-efficace est de 80% à un seuil de disposition à payer de 75 000 €/QALY ;
- Bien que l'incertitude explorée au travers des analyses de sensibilité déterministe et probabiliste soit relativement limitée, il existe une incertitude non quantifiable sur l'impact de l'intégration de la survie post-récidive en raison de l'application d'un risque de décès constant issu d'une étude néerlandaise dont la transposabilité à la population française est discutable.
- D'après les hypothèses de l'industriel, la mise à disposition de nivolumab dans cette nouvelle indication engendrerait un surcoût de [REDACTED] d'euros sur 3 ans pour le traitement de [REDACTED] patients par nivolumab, représentant une augmentation de 256% dans cette indication et dont le coût du nivolumab représente 67% du coût total de la prise en charge.

Le mécanisme d'action systémique des immunothérapies se traduit par une multiplication des indications dans la prise en charge des cancers dont les impacts budgétaires attendus mettent en danger la soutenabilité du système de santé et l'équité dans l'allocation des ressources. Le

déploiement massif des immunothérapies dans le traitement du cancer justifierait une réflexion sur les mécanismes de régulation et de tarification de ces produits.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter l'efficacité du nivolumab à long terme.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
La structure du modèle n'est pas adaptée et impose l'intégration discutable d'un risque de décès post-récidive constant au cours du temps dont la plausibilité clinique a été invalidée.		+	
La méthode d'intégration de l'effet traitement dans le temps est discutable pour les raisons suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - Absence de justification de l'industriel du temps à partir duquel une diminution de l'effet traitement est appliquée. - La diminution linéaire de l'effet traitement conduit à un résultat aberrant, intégrant un risque de récurrence supérieur dans le bras nivolumab par rapport au bras surveillance à partir de 7 ans, qui aurait pu être corrigé par l'industriel. 	-		
La distribution du type de récurrence issue du registre IKNL aurait été à privilégier par rapport à celle observée dans l'essai, dans la mesure où il est attendu qu'en vie réelle le suivi des patients soit moins régulier et que la récurrence soit majoritairement diagnostiquée au stade distal.	-		
Validation			
Les données présentées par l'industriel ne permettent pas de documenter de façon robuste la validité externe du modèle.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
La méthode d'estimation de la durée de traitement à partir des courbes de TTD est différente de celle retenue dans le modèle CE, dans lequel un ratio entre la TTD et la proportion de patients en SSM à chaque cycle a été calculé, sans que cela ne soit argumenté.	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	Nivolumab, 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. La dose recommandée est de 240 mg de nivolumab administré en perfusion IV de 30 minutes toutes les 2 semaines pendant 16 semaines puis nivolumab 480 mg administré toutes les 4 semaines. Le traitement est administré pendant une durée maximale d'un an ou jusqu'à récurrence, toxicité jugée inacceptable ou retrait de consentement du patient.
Laboratoire	BMS
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Extension
Listes concernées	Médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 28/07/2021 Libellé de l'indication AMM : nivolumab en monothérapie est indiqué dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique, présentant une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante.
Indication demandée au remboursement	Identique à l'indication de l'AMM.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Modérée – III par rapport à la surveillance seule
Statut particulier	NA
Accès dérogatoire	Accès précoce obtenu le 19/01/2022
Prix publié au J.O. (si extension ou renouvellement)	2 481,18 € (TTC) par flacon de 24 mL
Population cible	Population cible de l'AMM : 850 patients
CA annuel	CA toutes indications confondues estimé sur la période correspondant à la 2e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication : [REDACTED] d'euros TTC.
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : non commercialisé Espagne : non commercialisé ; Italie : non commercialisé ; Pays-Bas : non commercialisé ; Royaume-Uni : non commercialisé.

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

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

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	<p>Le principe actif d'Opdivo est le nivolumab.</p> <p>Nivolumab est une immunothérapie spécifique, conçue pour réactiver le système de défense immunitaire contre les tumeurs. En se liant au récepteur PD-1 des lymphocytes T activés, le nivolumab bloque la liaison avec les ligands PD-L1 et PD-L2, ce qui permet de rétablir la réponse immunitaire spécifique anti-tumorale des lymphocytes T.</p>
Pathologie concernée	<p>Cancers de l'oesophage ou de la jonction gastro-oesophagienne après une radiochimiothérapie néoadjuvante suivie d'une résection complète et présentant des traces de maladie résiduelle.</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>Les recommandations de l'ESMO du TNCD de 2016 s'accordent sur la prise en charge des CO/JOG de stade II/III par l'association de la résection tumorale avec une prise en charge radio-chimiothérapeutique :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pour les CO/JOG des deux histologies : Radio-chimiothérapie (RCT) néoadjuvante ; – Pour les CO/JOG de type épidermoïde : possibilité de RCT exclusive suivie d'une chirurgie de rattrapage en cas de persistance ou de récurrence ; – Pour les CO/JOG de type adénocarcinome : possibilité de réaliser une chimiothérapie péri-opératoire. <p>Les recommandations n'indiquent aucun traitement après une RCT néoadjuvante avant la progression du patient (récurrence locorégionale ou récurrence à distance). La seule stratégie pertinente est donc la surveillance du patient jusqu'à récurrence.</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte-tenu du bénéfice démontré en termes de survie sans maladie (SSM) par rapport au traitement de référence, la surveillance, la monothérapie nivolumab constitue le traitement à privilégier en situation adjuvante chez les patients atteints d'un cancer de l'oesophage ou de la jonction oeso-gastrique ayant reçu une radiochimiothérapie néoadjuvante et présentant des traces de maladie résiduelle sur pièce opératoire.</p>

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données

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

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
Objectif		
Établir la frontière d'efficience pour les traitements adjuvants des patients adultes atteints d'un CO ou de la JOG, ayant reçu une RCT néoadjuvante précédant une résection complète de la tumeur et présentant des traces de maladie résiduelle sur pièce opératoire.	L'objectif a été restreint par rapport à l'AMM et à la demande de remboursement afin d'être cohérent avec les données cliniques sur lesquelles reposent l'évaluation médico-économique. Ainsi l'évaluation porte uniquement chez les patients ayant eu une résection complète post-RCT néoadjuvante. La population d'analyse représente 95% de la population couverte par l'AMM.	Pas de réserve
Choix structurants		
Type d'analyse : ACU + ACE	Conforme	Pas de réserve
Perspective : perspective collective restreinte au système de santé	Conforme	Pas de réserve
<p>Horizon temporel : 15 ans. L'industriel justifie cet horizon en se fondant sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'âge médian des patients à la résection de 60,5 ans dans l'essai CM-577; – des données de la littérature décrivant l'histoire naturelle de la maladie, avec au moins un tiers des patients en vie à 7 ans (Kukar et al) et jusqu'à 40% de patients toujours en vie après 8 ans dans l'étude CROSS (Shapiro et al) ; – de l'évolution de la maladie chez les patients sans récurrence pendant 5 ans, pour lesquels le suivi serait arrêté ou allégé laissant envisager une forme de plateau de survie à long terme. <p><i>Analyse de sensibilité : 10 ans (RDCR +26,1%) et 20 ans (RDCR -11,3%).</i></p>	Acceptable, toutefois l'analyse à 15 ans ne permet pas de capter l'ensemble de l'impact économique et clinique de nivolumab dans la mesure où 15% des patients sont encore en vie. Cependant, au regard de la durée de suivi de l'essai (4 ans) et de l'évolution rapide de la maladie un horizon temporel plus long aurait été source d'incertitude.	Pas de réserve
<p>Actualisation : 2,5%</p> <p><i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -14,0%) et 4,5% (RDCR +11,9%).</i></p>	Conforme	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p>Population d'analyse : elle correspond à la population de l'essai, soit la population des patients adultes traités en adjuvant et atteints de CO/JOG et ayant reçu une RCT néoadjuvante précédant une résection complète de la tumeur et présentant des traces de maladie résiduelle.</p> <p>Sous-population d'analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'essai CM-577, était stratifié selon l'histologie, l'expression PD-L1 et l'envahissement ganglionnaire. Du fait de l'importance donnée à l'histologie dans les algorithmes de prise en charge, de la différence d'efficacité de nivolumab entre ces deux histologies (HR de survie sans maladie (SSM) de 0,75 chez les adénocarcinomes vs. 0,61 chez les carcinomes épidermoïdes) et du suivi de la maladie qui diffère (suivi à vie pour les carcinomes épidermoïdes en raison du risque de développer un 2nd cancer vs. arrêt du suivi à 5 ans pour les adénocarcinomes), une analyse en sous-population est proposée en fonction de l'histologie : <ul style="list-style-type: none"> - Sous-population atteinte d'un carcinome épidermoïde ; - Sous-population atteinte d'un adénocarcinome. - Malgré un effet traitement moindre observé dans certains sous-groupes de patients (≥ 65 ans, carcinome de la JOG ou si la randomisation a eu lieu moins de 10 semaines après la résection), ces résultats sont exploratoires, ils sont donc à interpréter avec précaution, et n'ont pas fait l'objet d'analyse en sous-groupe. Les forest plot sont présentés dans la Figure 1 à Figure 3 du complément C. <p><i>Analyse de sensibilité : sous-population d'adénocarcinome (RDCR+24,4%) ; sous-population épidermoïde (RDCR-32,1%).</i></p>	<p>La population d'analyse est cohérente avec les données cliniques sur lesquelles reposent l'évaluation médico-économique.</p> <p>Cependant, le forest plot (Figure 1 à Figure 3) présente un effet traitement non statistiquement significatif chez les patients ayant reçu leur traitement adjuvant moins de 10 semaines après leur résection. Le large intervalle de confiance ne peut être expliqué uniquement par un faible effectif, puisque l'effet traitement dans ce sous-groupe est estimé sur 32% de l'effectif total. La proportion de patients en vie réelle qui recevra nivolumab moins de 10 semaines après la résection n'est pas connue et ainsi il réside une incertitude non quantifiable quant à la transposabilité de la population de l'essai avec ce qui sera observé en pratique clinique courante française.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p>Options comparées</p> <p>Intervention évaluée : nivolumab en monothérapie</p> <p>Comparateurs : surveillance seule</p> <p>Le choix des comparateurs dans cette indication repose sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les recommandations de bonnes pratiques de prise en charge françaises, européennes et internationales ; - L'observation de la pratique clinique réelle dans l'indication visée à partir de l'étude FREGAT ; - La disponibilité des données cliniques dans la population de l'indication pour les comparateurs. 	<p>La méthode de sélection des comparateurs est acceptable.</p>	<p>Pas de réserve</p>
Modélisation		
<p>Population simulée : La population simulée correspond à la population d'analyse.</p>	<p>La définition de la population simulée est cohérente avec l'objectif de l'analyse.</p>	<p>Pas de réserve</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p>Analyse de la représentativité : La transposabilité de la population simulée à la population française est discutée au regard de la cohorte FREGAT et du registre IKNL. Les caractéristiques de ces patients sont détaillées dans le complément C Tableau 6.</p> <p>L'étude FREGAT, est une cohorte observationnelle française, prospective, multicentrique de patients atteints de cancers de l'œsophage et de l'estomac avec constitution d'une base clinico-biologique, labellisée par l'INCa en 2012 qui est conduite dans 33 centres.</p> <p>Le registre néerlandais des cancers est tenu par IKNL et inclut des patients depuis 1989. Ce registre national contient des informations sur les modalités de traitements, les caractéristiques cliniques et démographiques de tous les patients atteints tumeurs malignes nouvellement diagnostiqués aux Pays-Bas.</p> <p>Une étude ad-hoc de l'étude FREGAT et du registre IKNL a été réalisée par BMS chez les patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion de l'essai CM-577.</p> <p>Dans la mesure où une étude française est disponible, la représentativité de la population simulée sera analysée uniquement à partir de la cohorte FREGAT.</p> <p>D'après l'industriel, la proportion des types de récurrence (locorégionale vs. Récurrence à distance) est différente, les patients inclus dans FREGAT et dans IKNL ayant plus de récurrences à distance (environ 90%) que ceux inclus dans l'étude CM-577 (environ 70%).</p>	<p>Concernant l'analyse de la représentativité, les patients inclus dans l'étude FREGAT apparaissent globalement comparables à ceux inclus dans l'essai, hormis sur l'atteinte ganglionnaire (58% dans l'essai CM-577 vs. 84% dans l'étude FREGAT), l'histologie épidermoïde (29% dans l'essai CM-577 vs. 40% dans l'étude FREGAT) et le taux de récurrence à distance (70% dans l'essai CM-577 vs. 87% dans l'étude FREGAT). Il n'est pas attendu un impact de ces différences pour les raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Atteinte ganglionnaire : l'effet traitement est statistiquement significatif dans le sous-groupe présentant une atteinte ganglionnaire. Dans la mesure où il est attendu en vie réelle une plus grande proportion de patients avec atteinte ganglionnaire, la présente analyse semble être conservatrice – Histologie : Les patients atteints d'un cancer épidermoïde, pour lesquels l'efficacité du traitement est supérieure, semblent sous-représentés dans l'essai par rapport à ce qui est observé en pratique. L'analyse proposée par l'industriel ne favorise donc pas le traitement – Taux de récurrence à distance : en vie réelle les patients seront suivis de manière moins fréquente et ainsi la récurrence sera majoritairement diagnostiquée dans le cadre d'une atteinte à distance. Ce point peut impacter positivement l'efficacité, cependant l'analyse de sensibilité menée sans différencier les types de récurrences montre un impact limité (RDCR -0,1%). 	
<p>Modèle : Semi-Markov à 4 états de santé et présenté par l'industriel comme étant non-homogène. La non-homogénéité est définie par l'industriel par le fait que dans la 1^{ère} transition les probabilités de récurrence sont dépendantes du temps alors que dans la 2^{nde} transition les probabilités de décès dans l'état post-récurrence sont indépendantes du temps.</p> <p>États du modèle : le modèle comporte 4 états de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'état de santé « survie sans maladie » (SSM) regroupant les patients qui n'ont toujours pas récidivé ou qui ne sont pas décédés à la suite de leur traitement adjuvant ; 	<p>Le modèle soumis est un modèle semi-markovien homogène. Pour rappel :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Dans le cas où les transitions ne dépendent que de la durée du suivi, le modèle est semi-markovien et homogène par rapport au temps. – Dans le cas où les transitions dépendent de la durée de suivi ainsi que du temps passé dans l'état, le modèle est 	Réserve importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> – L'état de santé « survie post-récidive » (SPR) distinguant la survie post-récidive locorégionale et à distance. Cet état regroupe les patients qui ont récidivé à la suite de leur traitement adjuvant et qui ne sont pas encore décédés ; – L'état de santé « décès » regroupant les patients décédés depuis n'importe lequel des états de santé précédent. <p>La structure du modèle est présentée dans le complément C, Figure 4.</p> <p>L'industriel justifie la structure et la typologie du modèle au regard de l'imaturité des données de survie globale (SG) dans l'essai, ainsi que pour pouvoir prendre en compte le temps passé dans l'état SSM.</p> <p>L'approche semi-markovienne intégrant une probabilité de décès post-récidive indépendante du temps a été retenue pour modéliser la survie post-récidive dans une logique de transparence et de non-complexification du modèle. Ce choix n'a pas fait l'objet d'analyse de sensibilité.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : modèle de Markov à 3 états de santé et SPR dépendante de IKNL (RDCR-0,1%) ; modèle de Markov à 3 états de santé et SPR dépendante de FREGAT (RDCR+7%).</i></p>	<p>semi-markovien et non-homogène par rapport au temps.</p> <p>Le choix d'un modèle homogène impose l'application d'un risque de décès après la récurrence constant au cours du temps. La plausibilité clinique d'un risque de décès invariant dans le temps est discutable, comme le confirme d'ailleurs l'analyse des risques instantanés de décès post-récidive dans IKNL qui montre un caractère non-constant, avec un ralentissement progressif du risque de décès dans le temps (Figure 9). L'industriel précise avoir testé des risques dépendants du temps sans les présenter, ainsi l'impact associé à ce choix est non quantifiable.</p> <p>De plus, l'argument de simplification du modèle n'est pas recevable dans la mesure où un modèle non-homogène aurait permis l'intégration plus réaliste d'un risque de décès dépendant du temps.</p>	
<p>Événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables : Le modèle prend en compte les événements indésirables (EI) d'intérêt particulier d'une fréquence de plus de 1%, de grade 1 à 4 observés dans l'essai CM-577. Du fait de la comparaison avec le placebo dans l'essai correspondant à la stratégie surveillance en pratique clinique courante, les EI modélisés ont été restreints aux EI liés au traitement, ceux-ci ne pouvant survenir chez les patients uniquement surveillés. L'impact sur l'utilité et les coûts est modélisé en une fois lors du premier cycle du modèle.</p> <p>Arrêts de traitement : Le traitement dans l'essai CM-577 fait mention dans son Résumés des Caractéristiques Produit (RCP) d'une durée maximale de traitement de 1 an. Les patients de l'essai pouvaient arrêter leur traitement avant 1 an, dans le cas d'une récurrence ou d'une toxicité. Ces différents arrêts sont collectés dans l'essai CM-577, via les courbes de Kaplan-Meier (KM) de la durée de traitement (TTD).</p> <p>Traitements post-progression : En cas de récurrence, certains patients recevront des traitements ultérieurs. Les proportions de patients des bras nivolumab et surveillance recevant une chimiothérapie, une chirurgie de rattrapage ou une radiothérapie à la suite d'une récurrence sont issues des données de l'essai CM-577, puisqu'il s'agit de la seule source permettant de renseigner les traitements ultérieurs aux récurrences à la fois selon la stratégie thérapeutique évaluée (i.e. nivolumab ou surveillance) et selon le type de récurrence (i.e. locorégionale ou à distance). En effet, la distribution des traitements ultérieurs issue du registre IKNL est représentative de la pratique néerlandaise et non française et la distribution des traitements ultérieurs issue de FREGAT ne permet pas de différencier la prise en charge selon le type de récurrence. La distribution des</p>	<p>La prise en compte des événements intercurrents est acceptable.</p>	<p>Pas de réserve</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
traitements ultérieurs observée dans les études CM-577, IKNL et FREGAT est présentée dans le complément C, Tableau 11,		
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p>Durée de simulation : 15 ans</p> <p>Cycles : 4 semaines, avec correction de demi-cycle</p> <p>Hypothèses d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le Temps Jusqu'à Récidive (TJR) a été retenu pour renseigner la transition entre l'état SSM et SPR. En effet, la SSM de l'essai CM-577 capture les événements de type récurrence et les décès des patients. Afin de ne pas double-compter les décès des patients (via les tables de mortalité générale de la population française d'une part et via la SSM de l'essai d'autre part) et de ne pas considérer les décès comme des récurrences, le TJR a été utilisé. - L'hypothèse des risques proportionnels n'étant pas vérifiée pour le TJR une modélisation indépendante est réalisée ; - Décroissance linéaire de l'effet traitement sur le TJR de nivolumab, après 5 ans et jusqu'à la fin de l'horizon temporel ; - Les scores d'utilité sont invariants dans le temps et fonction de l'état de santé. <p><i>Analyses de sensibilité : utilisation de la SSM pour modéliser la transition de l'état pré-récurrence à post-récurrence (RDCR +11,3%) ; persistance de l'effet traitement relatif entre nivolumab et la surveillance tout au long de l'horizon temporel (RDCR-5,5%).</i></p>	<p>Intégration de l'effet traitement dans le temps</p> <p>La méthode d'intégration de l'effet traitement dans le temps est discutable pour les raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'industriel n'a pas justifié son choix d'appliquer une diminution de l'effet traitement à partir de 5 ans, plutôt qu'à la fin de la période d'observation (~4 ans) comme recommandé dans le guide méthodologique. - La diminution linéaire de l'effet traitement conduit à un résultat aberrant (Figure 5) intégrant un risque de récurrence supérieur dans le bras nivolumab par rapport au bras surveillance à partir de 7 ans. Une correction du modèle intégrant un risque au moins équivalent entre les 2 bras à partir de 7 ans aurait semblé plus juste. Toutefois, ce choix n'est pas en faveur du nivolumab et l'analyse de sensibilité ne modélisant pas de diminution de l'effet traitement montre un impact limité de ce paramètre sur le résultat (RDCR -5,5%). 	Réserve mineure
<p>Méthode d'estimation des probabilités de transition</p> <p>Sources de données</p> <ul style="list-style-type: none"> - SSM : données de l'essai CM-577 qui est un essai de phase III, multicentrique, randomisé, en ouvert ayant inclus 794 patients au total et comparant le nivolumab en monothérapie à la surveillance seule. <ul style="list-style-type: none"> • SSM (critère principal) : HR= 0,67 (IC_{95%} [0,55; 0,81]), p=0,0003 ; - TJR : afin de ne pas double-compter les décès des patients le TJR a été retenu pour estimer les probabilités de transition vers l'état récurrence. - Survie globale (SG) : le nombre d'événements requis n'étant pas atteint, l'industriel est resté en aveugle sur les données en lien avec les décès. Les données de SG étant attendues courant 2022, des données externes ont été utilisées dans le cadre de la modélisation - Survie post-récurrence (SPR) : en l'absence de données disponibles au sein de l'essai CM-577, la SPR a été estimée à partir du registre IKNL, permettant d'intégrer une survie spécifique selon le type de récurrence. La distribution du type de récurrence (loco-regionale ou à distance) est basée sur l'essai CM-577. L'industriel précise que bien qu'utilisé pour la survie post-récurrence des patients, le registre IKNL est 	<p>Source de données des distributions du type de récurrence</p> <p>La distribution du type de récurrence observée dans le registre IKNL aurait été à privilégier dans la mesure où il est attendu qu'en vie réelle la récurrence des patients soit majoritairement diagnostiquée au stade distal, du fait d'un suivi moins régulier que celui observé dans le contexte d'un essai. Toutefois l'analyse de sensibilité intégrant la distribution observée au sein du registre IKNL montre un impact limité sur le résultat (RDCR -1,6%)</p> <p>Estimation des probabilités de transition dans l'état post-récurrence</p>	Réserve mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p>moins robuste pour documenter la distribution du type de récurrence. En effet, par rapport aux essais cliniques, les études de vie réelle présentent dans leur caractère observationnel un suivi moins rapproché des patients.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mortalité pré-progression : les seules données de mortalité connues dans l'essai CM-577 (gel de base : février 2021) montrent que 39 patients (4,9%) sont décédés sans récurrence. Une analyse proposant d'ajuster la mortalité pré-récurrence en déterminant le surrisque de mortalité des patients sans récurrence de l'essai CM-577 par rapport à la population générale française ajustée sur l'âge et la distribution des sexes a confirmé une surmortalité chez les patients de l'indication n'ayant pas récidivé (HR = 3,46 [2,53-4,74]). <p>Méthode d'estimation des courbes de survie</p> <ul style="list-style-type: none"> – TJR : comme expliqué précédemment le TJR est un indicateur d'efficacité composite de la SSM ne prenant en compte que les récurrences. Ainsi, en analyse de référence, le TJR des patients est extrapolé à partir des résultats de l'essai CM-577 pour le bras nivolumab et surveillance. L'industriel a sélectionné la fonction paramétrique en se fondant sur la qualité de l'ajustement statistique AIC/BIC (Tableau 7). L'hypothèse des risques proportionnels n'étant pas vérifiée (Figure 6), une extrapolation indépendante des 2 bras de traitement a été réalisée, via l'application d'une fonction gamma-généralisée (Figure 7 et Figure 8). – Survie post-récurrence : une distribution exponentielle a été ajustée aux données de SPR spécifiques des patients atteints d'un CO/JOG traités par RCT néoadjuvante suivie d'une résection complète de la tumeur et présentant des traces de maladie résiduelle ayant connu une récurrence locorégionale ou une récurrence à distance issues du registre IKNL (Figure et Figure). Ce choix est nécessaire car, contrairement aux autres distributions paramétriques, un risque constant est associé à la distribution exponentielle. Cela permet d'estimer une probabilité de décès des patients en SPR constante dans le temps, selon le type de récurrence, en accord avec la structure semi-markovienne du modèle. En effet, cette structure n'est pas capable de capturer le moment où chaque patient récidive et le temps passé dans les états SPR. – Mortalité pré-progression : dans l'analyse de référence, le HR de surmortalité est appliqué aux patients sans récurrence jusqu'à 5 ans (mortalité pré-récurrence spécifique). Au-delà, seule la mortalité en population générale française est appliquée (mortalité pré-récurrence non spécifique) de sorte que le risque de récurrence, extrapolé pour chaque bras selon les extrapolations paramétriques des résultats de l'essai CM-577 devient le seul déterminant d'une surmortalité des patients. Plusieurs éléments justifient l'application de la seule mortalité générale aux patients sans récurrence (mortalité pré-récurrence non spécifique) au-delà de 5 ans : 	<p>L'application d'un risque constant de décès dans l'état post-récurrence est inhérent à la structure du modèle et a fait l'objet d'une réserve importante précédemment citée.</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> • Dans l'essai CM-577, les taux de patients sans récurrence au cours du suivi montrent une nette tendance à la diminution du risque de récurrence au cours du temps dans les deux bras de traitement et suggèrent la survenue probable d'un plateau de survie sans récurrence à moyen terme. • Les recommandations du TNCD pour la prise en charge des cancers de l'œsophage indiquent qu'après un traitement à visée curative tel que la résection avec RCT néoadjuvante, les patients n'ayant pas récidivé pendant 5 ans ont un risque de récurrence réduit au minimum. • Les études en vie réelle semblent également montrer l'existence d'un plateau de survie chez les patients sans récurrence (Lou et al, Umezawa et al., Alnaji et al. et Kukar et al.) <p><i>Analyses de sensibilité : distribution paramétrique du TJR par une fonction Gompertz (RDCR-21,2%); distribution des types de récurrence selon IKNL (RDCR-1,6%) ; pas de surrisque appliqué à la mortalité de la population générale (RDCR-9,4%).</i></p>		
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables : sélection sur la fréquence (>1%) dans l'essai CM-577. Le modèle prend en compte les EI de grades 1 à 4. La probabilité de survenue d'un EI dans ce modèle est obtenue à partir du nombre d'EI rapportés au cours de l'essai CM-577 ajusté par la durée médiane de traitement par nivolumab. Parmi les EI modélisés, seuls les EI de grade 3-4 ont un impact sur les coûts et sur la qualité de vie. Les EI de grade 1 et 2 ont uniquement un impact sur les coûts. Ils sont modélisés au 1^e cycle du modèle. La liste des EI est présentée dans le complément C, Tableau 8.</p> <p>Durée de traitement : les coûts d'acquisition et d'administration du nivolumab sont appliqués jusqu'à l'interruption du traitement selon les courbes de TTD de nivolumab issues de l'essai rapportées à la proportion de patients dans l'état SSM de l'essai. La SSM capturant les événements de type récurrence et décès, il est ici pertinent de rapporter le TTD à ce critère d'efficacité plutôt qu'au TJR afin de prendre en compte les patients décédés ne recevant plus de nivolumab. Un ratio spécifique par cycle est ainsi calculé pour les patients en vie traités par nivolumab et n'ayant pas récidivé. Ces ratios sont ensuite appliqués à chaque cycle au coût de nivolumab jusqu'à 1 an.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : prise en compte des EI toutes causes chez au moins 5% des patients dans les deux bras de traitements (RDCR-3,0%) ; distribution des traitements ultérieurs selon IKNL (+1,4%).</i></p>	<p>La méthodologie d'estimation des événements intercurrents est acceptable.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p>Validation</p>		
<p>Validation interne : un contrôle qualité de la structure et des entrées du modèle a été effectué par un analyste indépendant. Les résultats des analyses principales et de sensibilité ont été analysés pour identifier d'éventuelles incohérences.</p> <p>Les résultats du modèle pour la TJR ont été comparés aux données observées dans l'essai jusqu'à 3 ans.</p>	<p>Validation interne : acceptable. Toutefois, en l'absence de données de SG matures dans l'essai, il subsiste une incertitude non quantifiable, sur la validité interne de la SPR du registre IKNL et celle qui sera observée dans l'essai CM-577.</p>	<p>Réserve mineure</p>

Évaluation déposée par l'industriel						Analyse critique CEESP	Réserve
<p>Validation externe : la validité externe des résultats modélisés n'a pas pu être directement évaluée pour le TJR, du fait de l'absence de données de ce type dans la littérature. Une validation indirecte des résultats de SSM du bras surveillance, ajustés par la fonction gamma-généralisée par rapport aux résultats de SSM de l'étude FREGAT est proposée. Cette hypothèse paraît acceptable car la majorité des événements de la SSM correspondent au TJR. Cela est supporté par la Figure du complément C.</p>						<p>Validation externe : la validation externe des résultats ne peut être faite que jusqu'au suivi maximum de 3 ans de l'étude FREGAT, qui est inférieure à la durée d'observation de l'essai CM-577. Dans ce contexte, et à un horizon temporel de 15 ans, il réside une incertitude quant à la validité externe des résultats sur les critères de SSM et de la SG au-delà de la période d'observation.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Données de SSM : La validation externe de la SSM est acceptable, malgré une légère sous-estimation dès 12 mois. – Données de SG : La validation externe de la SG est également acceptable, malgré une sous-estimation dès 24 mois. 	
Bras surveillance	6 mois	1 an	2 ans	3 ans	Médiane		
SSM selon distribution Gamma-généralisée	68%	49%	34%	27%	12 mois		
SSM de FREGAT	70%	54%	40%	31%	15 mois IC _{95%} : 12- 19		
<p><i>IC_{95%} : Intervalle de confiance à 95%</i></p> <p>Le modèle sous-estime légèrement la SSM par rapport aux données observées dans FREGAT, toutefois, la médiane estimée à partir du modèle est incluse dans l'intervalle de confiance de la SSM observée dans l'étude FREGAT. L'industriel explique ces différences par un effet « essai clinique » dû au suivi plus fréquent des patients permettant d'identifier les récurrences plus précocement qu'en vie réelle.</p> <p>Les résultats du modèle pour la SG du bras surveillance ont été comparés à ceux rapportés dans l'étude FREGAT ainsi qu'à titre indicatif avec 2 études monocentriques américaines (Kukar et al. 2015 et Alnaji et al. 2016).</p>							
Bras surveillance	6 mois	1 an	2 ans	3 ans	Médiane		
SG reconstituée par le modèle	93%	76%	49%	36%	24 mois		
FREGAT	87%	77%	55%	43%	31 mois IC _{95%} : 25 – 37		
Kukar et al. 2015	94%	87%	64%	53%*	48 mois**		
Alnaji et al. 2016	91%	78%	57%	44%	33 mois		
<p><i>*13 et **8 patients dans la population exposée ; IC_{95%} : Intervalle de confiance à 95%</i></p> <p>Les résultats de l'étude Kukar et Alnaji sont présentés à titre indicatif. En effet, ces 2 études sont anciennes et leur population ne sont pas totalement transposables à la population simulée en termes d'histologie (100% d'adénocarcinome), de localisation de la tumeur et de score ECOG (100% de cancer œsophagien et 75% d'ECOG 0 dans Kukar) et de stade de la maladie (présence de stade 1B dans Alnaji). À ce titre, l'industriel précise que la validité des extrapolations du modèle doit se faire en priorité par rapport à l'étude FREGAT, qui correspond à l'indication étudiée et à la pratique clinique française.</p> <p>Le modèle tend à sous-estimer également la SG des patients à partir de 2 ans par rapport à l'étude FREGAT. L'industriel l'explique par les modalités de prise en charge et la plus grande sévérité des patients</p>							

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p>du registre IKNL dont les résultats ont servi à la modélisation de la SPR. En effet, ces patients affichent une SPR sensiblement plus courte que ce qui a été retrouvé dans FREGAT ce qui aboutit à une probabilité de décès post-récidive plus élevée.</p> <p>Validation croisée : aucune donnée n'était disponible dans l'indication évaluée pour mener une validation croisée.</p>		

Estimation de l'utilité

Sources de données : en analyse de référence, la qualité de vie est valorisée en fonction de l'état de santé et du type de récurrence, sans distinction du traitement reçu. Les valeurs d'utilité sont issues de l'essai CM-577 au cours duquel le questionnaire EQ-5D-3L a été auto-administré aux patients à l'inclusion puis toutes les 4 semaines jusqu'à la fin de l'étude. Les scores ont été valorisés par les préférences de la population française, puis estimés à partir d'un modèle de régression à effets mixtes distinguant les différents états de santé. Une dégradation de la qualité de vie est prise en compte en analyse de référence sous forme de désutilités liées aux EI du nivolumab. Les désutilités ont été identifiées dans la littérature.

Le taux de complétion des questionnaires EQ-5D-3L au regard du nombre de patients toujours à risque dans l'étude est supérieur à 87% sur la première année post-récidive (locorégionales et à distance).

Scores d'utilité introduits dans le modèle

État de santé	Utilité	SE
SSM	0,837	0,006
SPR locorégionale	0,757	0,025
SPR à distance	0,726	0,017

Analyses de sensibilité : utilité moyenne par état, type de récurrence et bras de traitements et sans prise en compte des désutilités (RDCR+2%) ; décroissance des scores d'utilité au cours du temps (RDCR+3,7%).

Les sources de données utilisées pour informer les scores d'utilité ainsi que leur valorisation et leur prise en compte dans le modèle sont acceptables.

Pas de réserve

Estimation des coûts

La synthèse des choix méthodologiques relatifs aux coûts est présentée dans le complément C.

Les coûts utilisés dans cette évaluation sont exprimés en €2021. Une actualisation des coûts en €2021 à partir de l'indice des prix à la consommation (IPC) des biens et services de santé issu du site de l'INSEE a été réalisée pour les données ne disposant pas de valorisation disponible pour l'année 2021.

Coûts d'acquisition des traitements :

La méthode de valorisation des coûts est acceptable.

Toutefois le rationnel d'intégrer des coûts d'IDE est peu clair, notamment la proportion de patients qui en bénéficiera. Cependant, au regard du coût des IDE par rapport au coût total de la prise en charge l'impact est attendu comme étant négligeable.

Pas de réserve.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p>– Nivolumab : 2 481,18 € TTC ; avec une posologie de 240 mg toutes les 2 semaines administré par injection IV pendant 16 semaines (8 injections) suivi par 480 mg toutes les 4 semaines jusqu'à 1 an.</p> <p>– Pour les autres stratégies, étant prises en charge dans le cadre de la T2A, aucun coût d'acquisition n'a été considéré en plus du coût d'administration.</p> <p>Administration du traitement adjuvant : valorisation via l'ENC 2018 dans le secteur public et privé associé au GHM 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances ».</p> <p>Administration des lignes ultérieures : GHM 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances ». Parmi les traitements ultérieurs, le FOLFOX et 5-FU + cisplatine nécessitent des séances de perfusion continue à domicile avec une surveillance et un retrait effectué par un infirmier diplômé d'état (IDE) libéral.</p> <p>Coût de prise en charge de la chirurgie et de la radiothérapie post-récidive : le coût de la chirurgie de rattrapage est estimé à partir du GHM 06C16 « Interventions sur l'œsophage, l'estomac et le duodénum pour tumeurs malignes, âge supérieur à 17 ans ».</p> <p>Le coût de la radiothérapie post-récidive est estimé à partir du GHM 28Z18Z « Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, en séances ». En accord avec les recommandations, un total de 25 séances de radiothérapie a été appliqué pour chaque patient en post-récidive.</p> <p>Suivi médical : le modèle considère les coûts de suivi liés à la pathologie et indépendants du bras de traitement. La nature et la fréquence des ressources relatives au suivi se basent sur les recommandations françaises (HAS et al 2011). Le suivi dans l'état SSM distingue plusieurs périodes : entre 0 et 2 ans, entre 2 et 5 ans et au-delà de 5 ans. Au moment de la récurrence, un coût unique est appliqué, sans distinction du type de récurrence. En l'absence de recommandations du suivi des patients post-récurrence, il est fait l'hypothèse d'un suivi identique à celui des patients en SSM entre 2 et 5 ans. La valorisation a été réalisée via les données disponibles sur Ameli.fr, les tarifs CCAM et NABM.</p> <p>Événements indésirables : les coûts moyens de prise en charge des EI de grade 3-4 sont calculés à partir de la répartition des GHM correspondants entre le secteur public et le secteur privé via l'ENC 2018. Les coûts des EI de grade 1-2 sont estimés à partir de l'étude de Mickisch et al actualisés à 2021.</p> <p>Transport sanitaire : l'industriel a pris en compte les coûts de transport sanitaire pour les trajets vers et de l'hôpital, à chaque occurrence d'EI grave, des visites de suivi chez certains spécialistes, l'administration de traitements intraveineux, la chirurgie de rattrapage, la radiothérapie post-récurrence (source : cour des comptes 2016).</p> <p>Soins de fin de vie : valorisés via l'ENC 2018 dans les différentes structures (Médecine Chirurgie Obstétrique [MCO], Soins de Suites et de Réadaptation [SSR] et Hospitalisation à Domicile [HAD]). Ces coûts ont été pondérés par la distribution des lieux de décès en France pour les « autres tumeurs » (Gisquet et al. 2012). Un coût de transport aller est pris en compte.</p>		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
Analyse de l'incertitude		
<p>Choix structurants et modélisation : taux d'actualisation (0%, 4,5%) ; horizon temporel (10 ans et 20 ans), analyse en sous-population selon l'histologie, prix alternatifs de nivolumab (-5%, -10% et -20%).</p> <p>Analyse déterministe sur les paramètres : paramétrée sur la moyenne et l'écart type. Variables testées : l'âge des patients, les paramètres d'efficacité, la proportion de récurrences locorégionales, la proportion de patients sans récurrence et recevant un traitement à différents temps, la proportion de patients recevant un traitement ultérieur, les coûts, les scores d'utilité et de désutilités.</p> <p>Analyse probabiliste (liste des variables incluses) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'âge des patients : distribution normale ; - Probabilités de transition de l'état SPR à décès : distribution bêta ; - Extrapolation du TJR : modèle multivarié ; - HR de la mortalité pré-récurrence : distribution normale ; - Proportion de patients sans récurrence sous traitement : distribution bêta ; - Proportion de récurrences locorégionales : distribution bêta ; - Proportion de patients recevant une ligne ultérieure : distribution bêta ; - Coûts (administration, EI, suivi, traitements ultérieurs, fin de vie) : distribution gamma ; - Scores d'utilité : distribution bêta ; - Désutilités liées aux EI : distribution bêta. 	L'incertitude est convenablement explorée.	Pas de réserve

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

Résultats de l'analyse de référence

Résultats

Stratégie	Coûts (€)	AV	QALY	RDCR €/AVG	AV €/QALY
Surveillance	17 770,81 €	3,56	2,88	-	-
Nivolumab	66 405,27 €	4,75	3,86	40 796,66 €	49 571,96 €

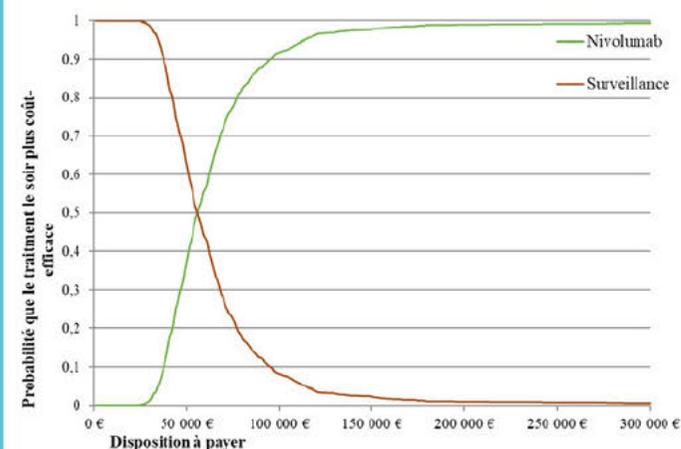
Résultats de santé

Résultats	Nivolumab	Surveillance	Différentiel
Années de vie gagnée (AVG)			
État SSM	4,16	2,88	1,28 (44,4%)
États SPR	0,59	0,68	-0,09 (-13,1%)
<i>SPR locorégionale</i>	0,18	0,20	-0,03 (-13,1%)
<i>SPR à distance</i>	0,41	0,48	-0,06 (-13,1%)
TOTAL AVG	4,75	3,56	1,19 (33,5%)
Années de vie gagnées pondérées par la qualité de vie (QALY)			
État SSM	3,43	2,38	1,05 (43,9%)
États SPR	0,43	0,50	-0,07 (-13,1%)
<i>SPR locorégionale</i>	0,13	0,15	-0,02 (-13,1%)
<i>SPR à distance</i>	0,30	0,35	-0,05 (-13,1%)
TOTAL QALY	3,86	2,88	0,98 (34,1%)

Analyse probabiliste associée

Courbe d'acceptabilité

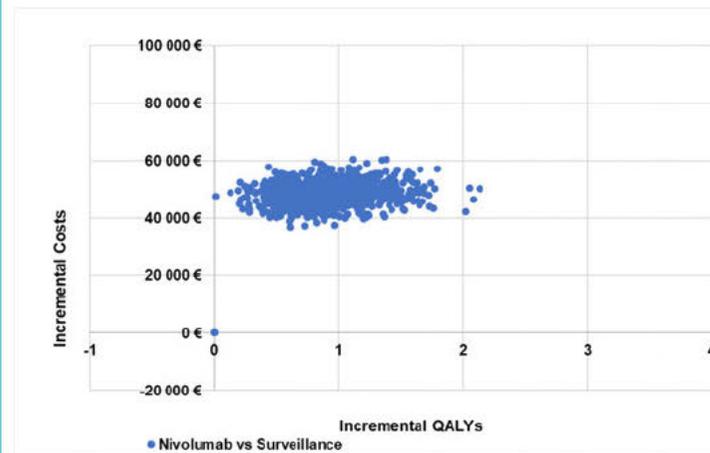
Pour une disposition à payer de 75 000 € par QALY gagné, nivolumab maximise le bénéfice net dans 80% des cas.



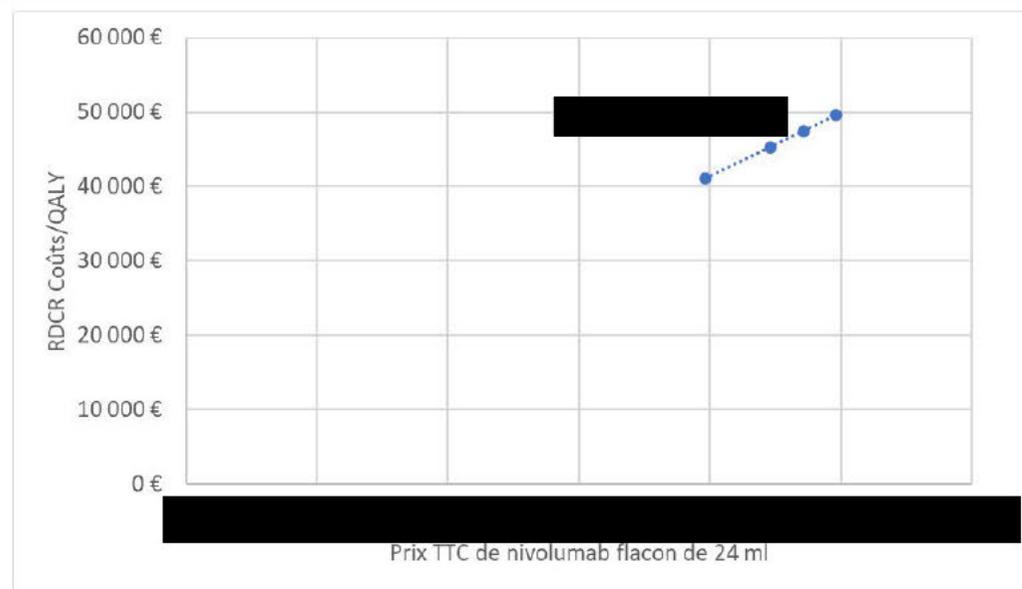
Résultats de coût

Poste de coût	Nivolumab (€)	Surveillance (€)	Différentiel
Coût des traitements	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Coût des EI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Coût suivi sans récurrence	8 403,55 €	6 202,10 €	2 201,45 € (35,5%)
Coût suivi post-récurrence	1 577,87 €	1 206,05 €	371,82 € (30,8%)
Coût des traitements ultérieurs	4 309,08 €	5 720,10 €	-1 411,02 € (-24,7%)
Coût de fin de vie	4 271,45 €	4 642,57 €	-371,12 € (-8,0%)
COÛT TOTAL	66 405,27 €	17 770,81 €	48 634,46 € (273,7%)

Plan coût-efficacité du RDCR (1000 itérations)



Variation du RDCR en fonction du prix



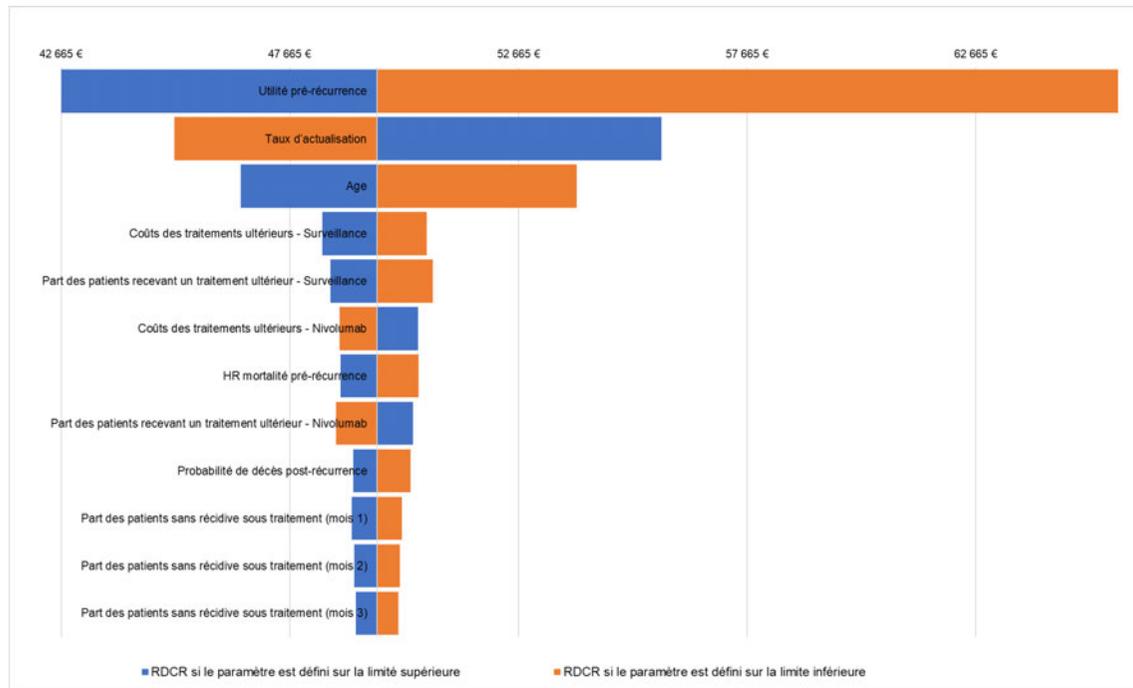
Baisse de prix et variation du RDCR

Baisse de prix de nivolumab	RDCR (€/QALY)	Variation en %
Coût de nivolumab -20%	41 134,68 €/QALY	-17%
Coût de nivolumab -10%	45 353,32 €/QALY	-8,5%
Coût de nivolumab -5%	47 462,64 €/QALY	-4,3%

Analyse de l'incertitude

Analyses de sensibilité déterministes

Les analyses de sensibilité univariées sont synthétisées dans le diagramme de Tornado. Les paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats sont l'utilité pré-récidive et le taux d'actualisation des résultats de santé. Les autres paramètres ont une influence faible sur le RCDR.



Résultats sur les principales hypothèses sources d'incertitude

Intervention	Coût total	QALY	RDCR (€/QALY)	RDCR : Variation absolue	RDCR : Variation proportionnelle
Analyse de référence			49 571,96 €		
Horizon temporel de 10 ans					
Surveillance	17 030,59 €	2,54	-	-	-
Nivolumab	65 167,19 €	3,31	62 508,60 €/QALY <i>versus surveillance</i>	12 936,64	26,1%
Horizon temporel de 20 ans					
Surveillance	18 212,76 €	3,10	-	-	-
Nivolumab	67 112,20 €	4,21	43 946,49 €/QALY <i>versus surveillance</i>	-5 625,48	-11,3%
Utilité moyenne par état, type de récurrence et bras de traitements					
Surveillance	17 770,81 €	2,91	-	-	-
Nivolumab	66 405,27 €	3,87	50 557,03 €/QALY <i>versus surveillance</i>	985,06	2,0%
Analyse par histologie – cancer épidermoïde					
Surveillance	17 448,90 €	2,71	-	-	-
Nivolumab	66 719,95 €	4,17	33 649,96 €/QALY <i>versus surveillance</i>	-15 922,00	-32,1%
Analyse par histologie – adénocarcinome					
Surveillance	17 860,26 €	2,95	-	-	-
Nivolumab	64 196,84 €	3,70	61 691,10 €/QALY <i>versus surveillance</i>	12 119,13	24,4%
Distribution des traitements ultérieurs selon IKNL					
Surveillance	17 638,31 €	2,88	-	-	-
Nivolumab	66 964,84 €	3,86	50 277,38 €/QALY <i>versus surveillance</i>	705,42	1,4%
Structure de Markov à 3 états – Modélisation des données post-récurrence à partir de IKNL					
Surveillance	17 586,29 €	2,80	-	-	-
Nivolumab	66 677,58 €	3,79	49 513,03 €/QALY <i>versus surveillance</i>	-58,93	-0,1%
Structure de Markov à 3 états – Modélisation des données post-récurrence à partir de FREGAT					
Surveillance	17 076,26 €	3,23	-	-	-
Nivolumab	66 603,51 €	4,16	53 017,50 €/QALY <i>versus surveillance</i>	3 445,53	7,0%
Utilisation de la SSM pour la modélisation de la transition de l'état pré-récurrence à post-récurrence					
Surveillance	17 679,67 €	2,75	-	-	-
Nivolumab	65 462,77 €	3,62	55 176,18 €/QALY <i>versus surveillance</i>	5 604,22	11,3%
Pas de prise en compte d'un effet traitement décroissant après le suivi					
Surveillance	17 770,81 €	2,88	-	-	-
Nivolumab	66 309,37 €	3,92	46 836,25 €/QALY <i>versus surveillance</i>	-2 735,71	-5,5%
Distribution des types de récurrence selon IKNL					
Surveillance	17 696,61 €	2,81	-	-	-
Nivolumab	66 010,93 €	3,80	48 791,16 €/QALY <i>versus surveillance</i>	-780,80	-1,6%

Pas d'élévation de la mortalité de la population générale					
Surveillance	18 272,09 €	3,09	-	-	-
Nivolumab	67 519,54 €	4,19	44 932,43 €/QALY <i>versus surveillance</i>	-4 639,53	-9,4%

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
<p>Étudier l'impact sur les dépenses de l'assurance maladie de l'introduction de nivolumab en monothérapie dans l'indication suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> — traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique, ayant reçus une radio-chimiothérapie néoadjuvante précédant une résection complète de la tumeur et présentant des traces de maladie résiduelle sur pièce opératoire. 	Conforme	Pas de réserve
Perspective		
Assurance maladie obligatoire (AMO)	Conforme	Pas de réserve
Horizon temporel		
<p>Trois ans, avec une date de début fixée au 1^{er} janvier 2022, en raison d'un accès précoce obtenu le 24 janvier 2022.</p> <p>Conformément au guide méthodologique de l'AIB, les résultats n'ont pas été actualisés.</p>	Conforme	Pas de réserve
Population cible		
<p>La population cible a été recalculée pour prendre en compte la proportion de patients ayant eu une résection complète, en accord avec l'objectif de l'analyse. Il est observé dans FREGAT que 95% des patients d'intérêts présentent une résection complète.</p> <p>Ainsi, la population cible modélisée dans l'AIB est estimée à 809 patients (=850*0,95). Le registre Francim, présente une diminution de l'incidence moyenne du cancer de l'œsophage chez les hommes, ainsi, l'évolution de l'incidence annuelle en fonction du sexe a été prise en compte. Le détail du calcul de la population cible est présenté dans le complément D.</p> <p>Estimation de la population cible</p>	Conforme	Pas de réserve

	Année 1 (2022)	Année 2 (2023)	Année 3 (2024)		
Effectifs	809	797	785		
Modélisation					
Dynamique de la population : cohorte incidente.				Acceptable	Pas de réserve
Identification des comparateurs					
Environnements comparés : – Environnement sans nivolumab : surveillance seule ; – Environnement avec nivolumab : surveillance seule, nivolumab.				Acceptable	Pas de réserve
Méthode d'estimation de l'évolution des patients dans le modèle					
<p>La modélisation repose sur les données suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – La probabilité de récurrence : par bras et par année a été obtenue à partir des courbes de TJR modélisées dans le dossier d'efficacité en utilisant la distribution gamma généralisée ; – La probabilité de décès : par bras et par année a été obtenue à partir des courbes de SG modélisées dans le dossier d'efficacité en utilisant la distribution exponentielle ; – La durée de traitement de nivolumab : directement à partir de la courbe de TTD de l'étude clinique CM-577 (en moyenne de 7,58 mois) ; – Les durées des traitements de 2^e ligne : 6,4 mois estimé à partir des recommandations du TNCD et des RCP des produits ; – La distribution des lignes ultérieures : la distribution pour les bras nivolumab et surveillance est issue des données de l'essai CM-577 et est dépendante de la localisation de la récurrence. Bien que le modèle d'impact budgétaire ne permette pas de distinguer les coûts selon les types de récurrence, ce paramètre est pris en compte indirectement dans la distribution des traitements ultérieurs utilisée dans l'analyse d'impact budgétaire en ayant préalablement pondéré les taux en fonction du profil de récurrence de la population de patients dans l'essai CM-577 (en l'occurrence, 30% de récurrences locorégionales versus 70% de récurrences à distances). Les distributions utilisées dans l'analyse d'impact budgétaire sont présentées dans le complément D. – Les données d'incidence des EI : tous les EI liés au traitement et survenus avec une incidence d'au moins 1% dans le bras nivolumab au cours de l'étude CM-577. <p><i>Analyse de sensibilité : distribution des lignes ultérieures issue de FREGAT,</i></p>				<p>La méthode d'estimation de la durée de traitement à partir des courbes de TTD est différente de celle retenue dans le modèle CE, dans lequel un ratio entre la TTD et la proportion de patients en SSM à chaque cycle a été calculé, sans que cela ne soit argumenté.</p>	Réserve mineure

Estimations des parts de marché

Parts de marché de l'analyse de référence dans l'environnement sans le nivolumab

	Année 1	Année 2	Année 3
Surveillance	100%	100%	100%

L'introduction et la diffusion de nivolumab sur le marché français ont été estimées à partir d'hypothèses de diffusion considérant sa place future dans les recommandations cliniques, du bénéfice sur la SSM observé dans l'essai et du besoin médical dans cette indication (seule immunothérapie disponible).

Parts de marché de l'analyse de référence dans l'environnement avec le nivolumab

	Année 1	Année 2	Année 3
Surveillance	■	■	■
Nivolumab	■	■	■

Analyses de sensibilité : *pénétration moins rapide du nivolumab sur le marché, à hauteur de ■ en année 1 ; pénétration plus rapide du nivolumab sur le marché, à hauteur de ■ en année 1.*

Acceptable

Dans le cas d'une pénétration plus rapide de nivolumab sur le marché pour atteindre ■ en année 1, l'impact budgétaire serait augmenté d'environ 7%.

Cependant, le besoin médical étant non couvert dans l'indication visée, nivolumab pourrait être plus rapidement prescrit par rapport à la surveillance seule. Ainsi, la CEESP a réalisé un scénario testant une part de marché de ■% en année 1, augmentant l'impact budgétaire de 15%.

Pas de réserve

Coûts pris en compte

Les postes de coût considérés sont identiques à ceux considérés dans l'analyse d'efficacité à savoir : les coûts d'acquisition et d'administration, coûts de suivi des patients, coûts des traitements ultérieurs, coûts de prise en charge des EI, coûts de transport, coûts de fin de vie.

Ces coûts sont valorisés dans une perspective AMO à partir des tarifs de l'assurance maladie, et avec pour hypothèse que les patients sont pris en charge à 100%.

Conforme.

Pas de réserve

Analyses de sensibilité

Analyse de sensibilité déterministe : variation arbitraire de -/+10%.

- Poids et surface corporelle ;
- Durée de traitement de nivolumab ;
- Parts de marché ;
- Taille de la population cible ;
- Ensemble des coûts.

Par ailleurs les scénarii suivants ont été présentés ;

- trois scénarii faisant varier le prix de nivolumab (-5% ; -10% , - 20%) ;
- un scénario testant une pénétration plus forte de nivolumab en année 1 et un 2nd scénario testant une pénétration moins forte ;
- deux scénarii testant les distributions des traitements ultérieurs issues de l'étude FREGAT et IKNL ;
- un scénario testant les EI toutes causes survenant chez au moins 5% des patients dans les deux bras ;
- un scénario modélisant la transition pré et post-récidive à partir de la SSM ;
- un scénario testant la distribution du type de récurrence issue de l'étude IKNL ;
- un scénario faisant varier l'ensemble des coûts de suivi de $\pm 20\%$.

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire						Analyse de l'incertitude																				
Populations rejointes sur 3 ans						<p>Une analyse de sensibilité déterministe a été réalisée en intégrant une variation de $\pm 10\%$ sur les coûts et les paramètres du modèle. Les résultats de l'analyse de l'incertitude sont présentés dans le complément D. Tous les paramètres testés sont associés à une variation faible de l'impact budgétaire au maximum de 10%.</p> <p>Les résultats des analyses en scénario montrent que des variations sur le prix de nivolumab et la population cible font varier le montant de l'impact budgétaire dans la même proportion. La synthèse des analyses en scénario sur les choix structuraux et méthodologiques de la modélisation est présentée dans le tableau ci-dessous.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IB</th> <th>Variation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Analyse de référence</td> <td>██████████</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Diminution du prix de nivolumab de -5%</td> <td>██████████</td> <td>-4,64%</td> </tr> <tr> <td>Diminution du prix de nivolumab de -10%</td> <td>██████████</td> <td>-9,28%</td> </tr> <tr> <td>Diminution du prix de nivolumab de -20%</td> <td>██████████</td> <td>-18,56%</td> </tr> <tr> <td>Diminution de 20% des coûts de suivi</td> <td>██████████</td> <td>-0,14%</td> </tr> </tbody> </table>				IB	Variation	Analyse de référence	██████████	-	Diminution du prix de nivolumab de -5%	██████████	-4,64%	Diminution du prix de nivolumab de -10%	██████████	-9,28%	Diminution du prix de nivolumab de -20%	██████████	-18,56%	Diminution de 20% des coûts de suivi	██████████	-0,14%
	IB	Variation																								
Analyse de référence	██████████	-																								
Diminution du prix de nivolumab de -5%	██████████	-4,64%																								
Diminution du prix de nivolumab de -10%	██████████	-9,28%																								
Diminution du prix de nivolumab de -20%	██████████	-18,56%																								
Diminution de 20% des coûts de suivi	██████████	-0,14%																								
	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul																					
Population cible									809	797	785	2 391														
Environnement sans nivolumab																										
Population rejointe	Surveillance	809	797	785	2 391																					
Environnement avec nivolumab																										
Populations rejointes	Nivolumab	████	████	████	████																					
	Surveillance	████	████	████	████																					
Résultats de l'impact budgétaire (IB) de l'analyse de référence																										
<p>Dans l'environnement où nivolumab n'est pas commercialisé, le total cumulé de la dépense à 3 ans est de ██████████ €. Le principal poste de dépense est le coût de suivi, qui représente ██████████ soit 65% des dépenses totales.</p> <p>Dans l'environnement où nivolumab est commercialisé, le total cumulé de la dépense à 3 ans est de ██████████ €. Le principal poste de dépense est le coût d'acquisition du nivolumab, qui représente ██████████ € soit 67% des dépenses totales.</p>																										

L'impact budgétaire lié à l'introduction de nivolumab est estimé à [REDACTED] € pour le traitement de [REDACTED] patients par nivolumab sur un horizon temporel de 3 an, soit une augmentation de 256% des dépenses de l'assurance maladie dans cette indication.

Le poste principal de l'impact budgétaire est le coût d'acquisition du nivolumab, qui représente [REDACTED] € soit 93% de l'impact budgétaire total.

Impact budgétaire	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Acquisition	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administration	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Suivi	-233 537 €	-245 782 €	-25 437 €	-504 756 €
Symptômes et EI	144 383 €	227 585 €	224 159 €	596 127 €
Traitements ultérieurs	-457 879 €	-731 609 €	-723 623 €	-1 913 111 €
Fin de vie	-133 901 €	-288 493 €	-321 818 €	-744 212 €
Total	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

L'impact budgétaire est présenté ci-dessous. Les coûts par année et par poste pour les environnements actuel sans nivolumab et futur avec nivolumab sont présentés dans le complément D.

Augmentation de 20% des coûts de suivi	[REDACTED]	0,14%
Distribution des traitements ultérieurs selon IKNL	[REDACTED]	0,49%
Distribution des traitements ultérieurs selon FREGAT	[REDACTED]	0,07%
Diminution de 10% de la pop cible	[REDACTED]	-10,00%
Augmentation de 10% de la pop cible	[REDACTED]	10,00%
Diminution de la part de marché de nivolumab en Année 1 à [REDACTED]	[REDACTED]	-7,32%
Augmentation de la part de marché de nivolumab en Année 1 à [REDACTED]	[REDACTED]	7,32%
Événements indésirables toutes causes survenues chez ≥5% des patients	[REDACTED]	-0,07%
Utilisation de la SSM au lieu du TJR	[REDACTED]	2,94%
Distribution du type de récidence selon IKNL	[REDACTED]	-0,15%

4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficacité

4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

4.1.1. Modélisation

4.1.1.1. Forest plot

Figure 1 : Forest plots de SSM selon les critères de stratification de l'essai CM-577 (source : dossier de l'industriel 02/2022)

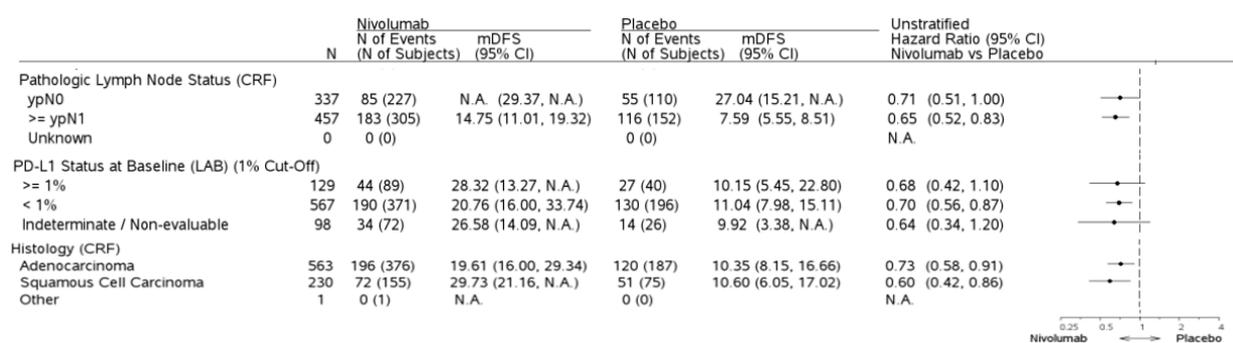


Figure 2 : Forest plot de SSM selon différents sous-groupes de l'essai CM-577 (source : dossier de l'industriel 02/2022)

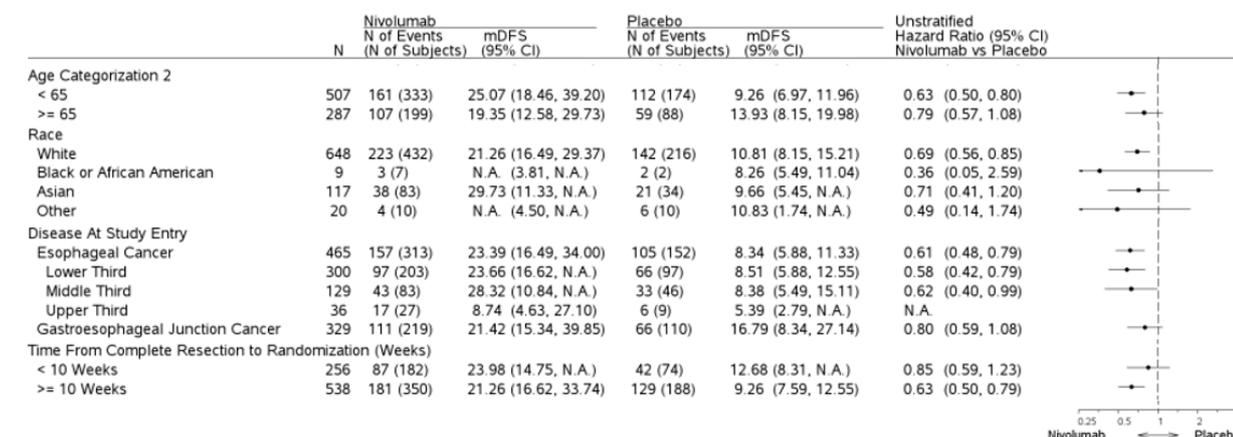
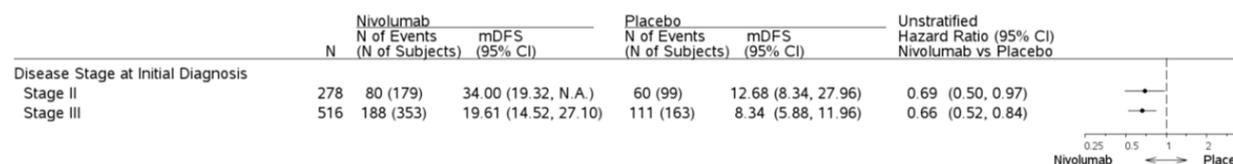


Figure 3 : Forest plot de SSM selon le stade la maladie des patients de l'essai CM-577 (rapport industriel 02/2022)



4.1.1.2. Population simulée

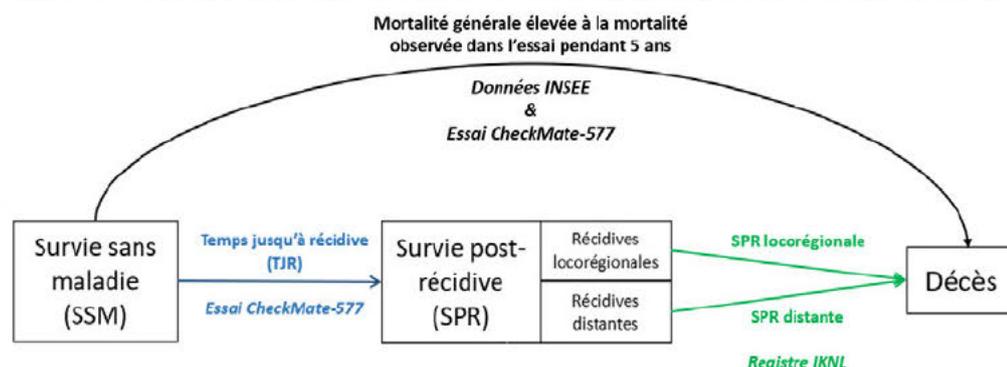
Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 6 : Comparaison des caractéristiques des patients entre l'essai CM-577, le registre IKNL et l'étude FREGAT (source : dossier de l'industriel 02/2022)

Populations	CM-577 N=794	FREGAT N=232	IKNL N=718
Age, ans			
Moyenne (StD)	60,5 (9,5)	62,9 (9,2)	NA
Médiane	61	64	65
Sexe, n(%)			
Homme	671 (84,5)	187 (80,6)	584 (81,3)
Poids, kilo			
Moyenne (StD)	72,33 (16,67)	NA	NA
Médiane	71,25		80
Min, Max	32, 129		NA
ECOG, n(%)			
0	464 (58,4)	167 (72,0)	358 (49,9)
1	330 (41,6)	48 (20,7)	255 (35,5)
2	-	5 (2,2)	20 (2,8)
3	-	2 (0,9)	-
Indéterminé	-	10 (4,3)	85 (11,8)
Stade de la maladie n(%)			
1	-	-	2 (0,3)
2	278 (35,0)	30 (12,9)	112 (15,6)
3	516 (65,0)	200 (86,2)	582 (81,9)
4	-	2 (0,9)	14 (1,9)
Atteinte ganglionnaire ypN, n(%)			
0	336 (42,3)	38 (16,4)	195 (27,2)
1+	457 (57,5)	194 (83,6)	323 (72,8)
Indéterminé	1 (0,1)	-	-
Histologie, n(%)			
Epidermoïde	230 (29,0)	92 (39,7)	118 (16,4)
Adénocarcinome	563 (70,9)	140 (60,3)	600 (83,6)
Autre	1 (0,1)	-	-
Localisation de la tumeur (%)			
CO	59%	54%	6%
JOG	41%	46%	94%
Type de la première récurrence, n(%)			
Locorégionale	118 (30,0)	13 (13,4)	27 (7,5)
Distante	282 (70,0)	84 (86,6)	332 (92,5)

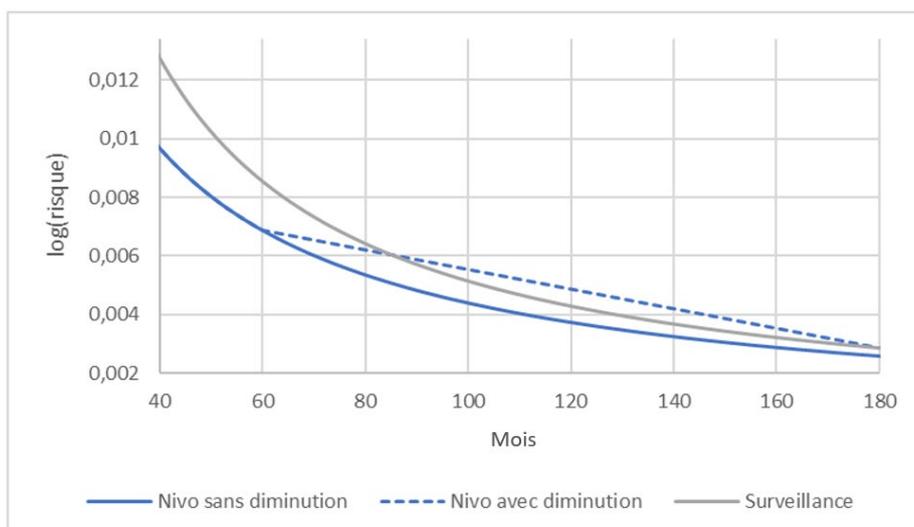
4.1.1.3. Structure du modèle

Figure 4 : Structure du modèle de Markov à 4 états simplifié (source : dossier de l'industriel 02/2022)



4.1.1.4. Intégration de l'effet traitement

Figure 5 : Logarithme du risque instantané de récurrence modélisé dans le bras nivolumab avec et sans prise en compte d'une diminution linéaire de l'effet traitement et dans le bras surveillance (source : dossier de l'industriel 02/2022)

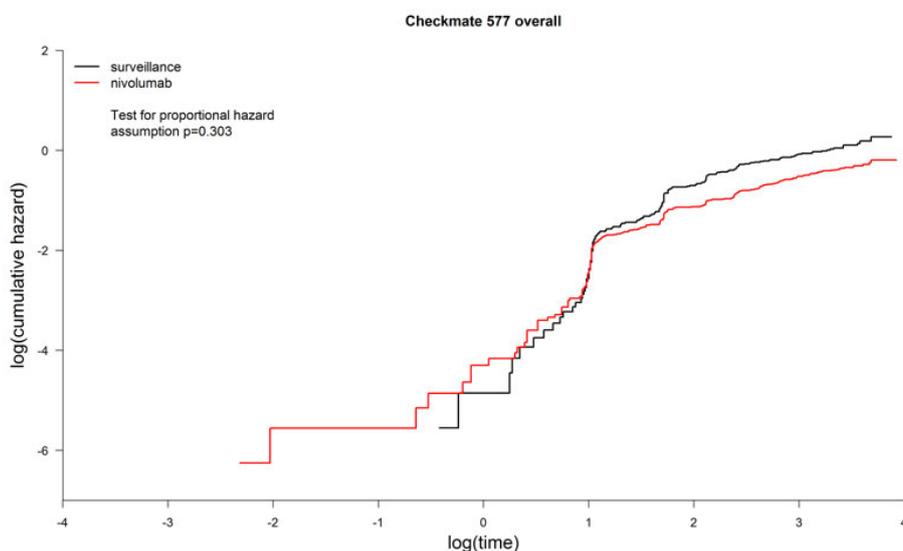


4.1.1.5. Estimation des courbes de survies

Temps jusqu'à récurrence (TJR)

L'hypothèse des risques proportionnels pour le TJR tend à ne pas être respectée comme le montre la figure ci-dessous.

Figure 6 : Courbes log-cumulés des risques de récurrence dans l'essai CM-577 (rapport industriel 02/2022)



Une modélisation indépendante a donc été réalisée. Les critères d'ajustement (AIC et BIC) indiquaient que la distribution Gamma-généralisée produisait le meilleur modèle d'ajustement aux résultats de l'essai CM-577 pour les deux bras, suivie par les distributions Log-normale, Gompertz et Log-logistique pour le bras nivolumab et suivie par les distributions Log-normale, Log-logistique et Gompertz pour le bras sous surveillance. Ces quatre distributions ont donc été sélectionnées dans un second temps pour inspection visuelle.

Tableau 7 : Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de TJR des bras nivolumab et surveillance (rapport industriel 02/2022)

Nivolumab				Surveillance			
Rang	Distribution	AIC	BIC	Rang	Distribution	AIC	BIC
1	Gamma-généralisée	2181	2194	1	Gamma-généralisée	1279	1290
2	Log-normale	2192	2201	2	Log-normale	1309	1316
3	Gompertz	2193	2201	3	Log-logistique	1321	13278
4	Log-logistique	2209	2218	4	Gompertz	1322	1329
5	Weibull	2231	2240	5	Weibull	1349	1356
6	Gamma	2238	2247	6	Exponentielle	1353	1356
7	Exponentielle	2252	2256	7	Gamma	1353	1360

L'analyse graphique des quatre distributions précédemment retenues pour la modélisation du TJR dans les bras nivolumab et surveillance est présentée ci-dessous.

Figure 7 : Analyse graphique des quatre fonctions de survies ajustées au TJR des patients inclus dans le bras nivolumab de l'essai CM-577 (rapport industriel 02/2022)

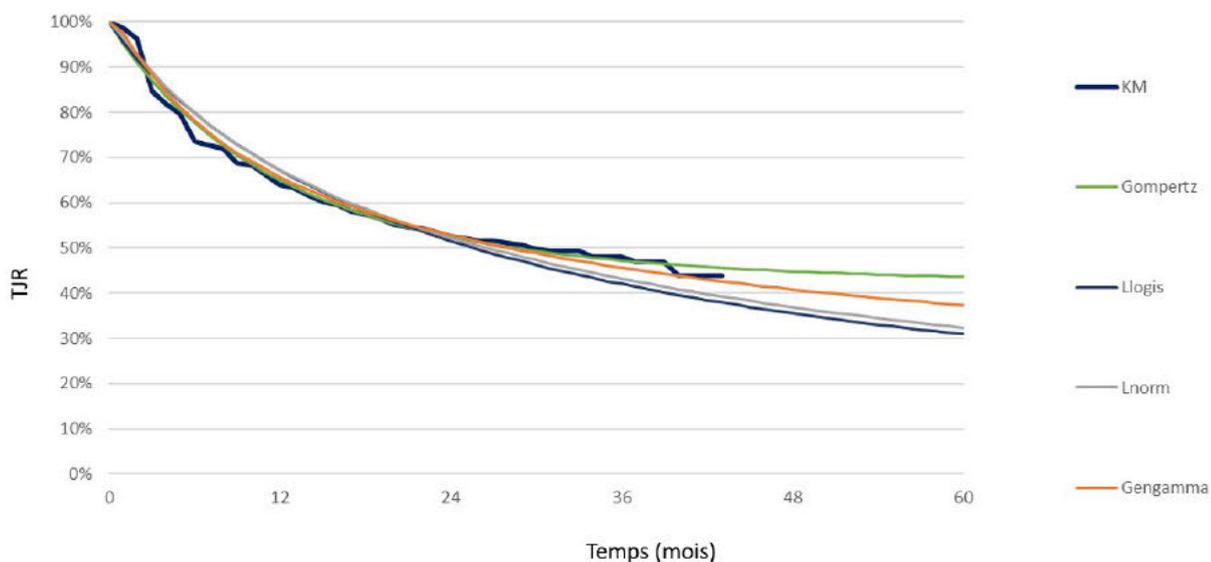
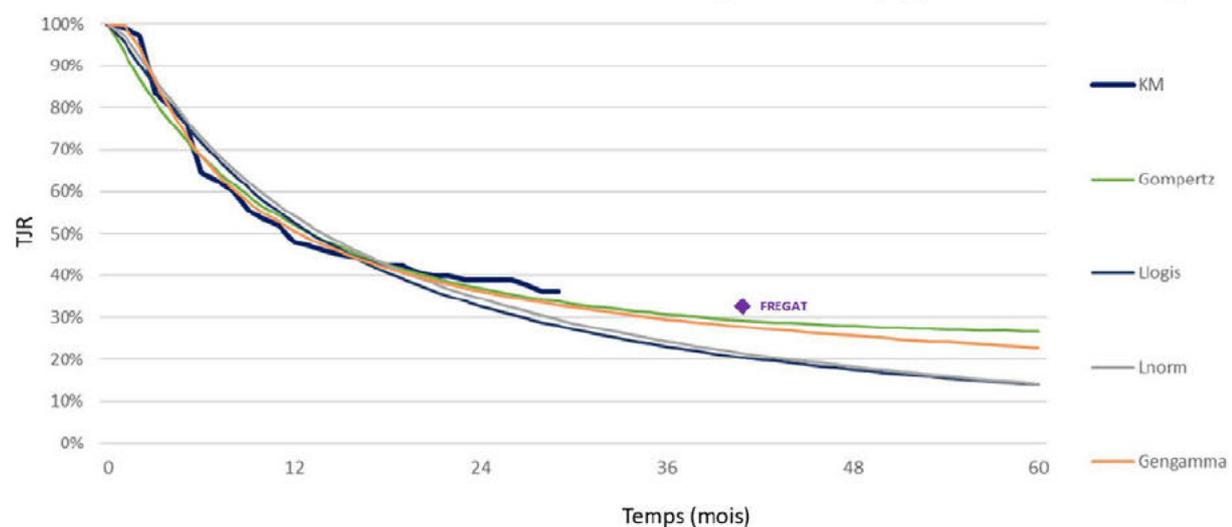
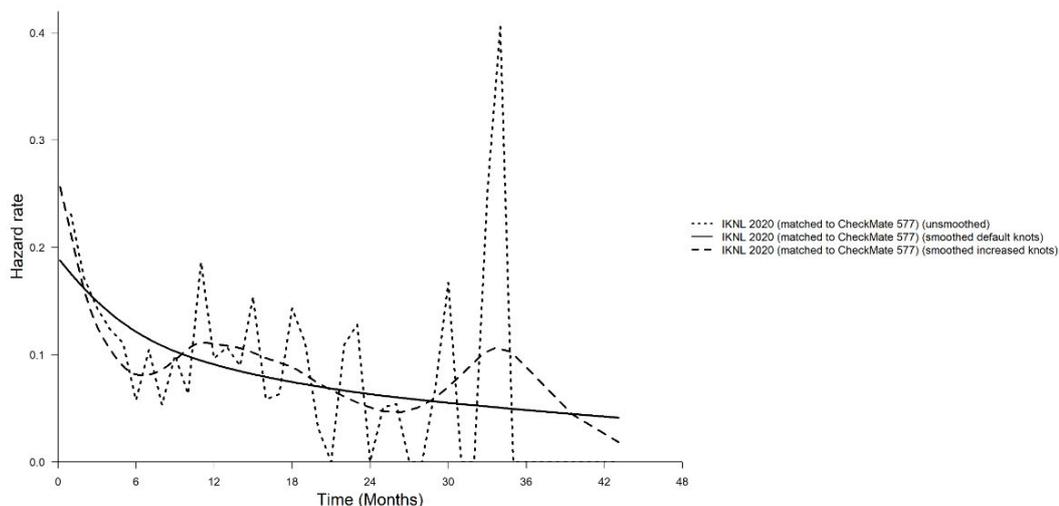


Figure 8 : Analyse graphique des quatre fonctions de survies ajustées au TJR des patients inclus dans le bras surveillance de l'essai CM-577 et dernière observation dans l'analyse FREGAT (rapport industriel 02/2022)



Survie post-récidive

Figure 9 : Risques instantanés de mortalité post-récidive dans le registre IKNL (source : dossier de l'industriel 02/2022)



Une distribution exponentielle a été ajustée aux données de SPR spécifiques des patients atteints d'un CO/JOG traités par RCT néoadjuvante suivie d'une résection complète de la tumeur et présentant des traces de maladie résiduelle ayant connu une récurrence locorégionale ou une récurrence à distance issues du registre IKNL. L'ajustement aux données du registre IKNL est présenté ci-dessous :

Figure 10 : Distribution exponentielle ajustée à la SPR des patients IKNL avec une récurrence locorégionale (rapport industriel 02/2022)

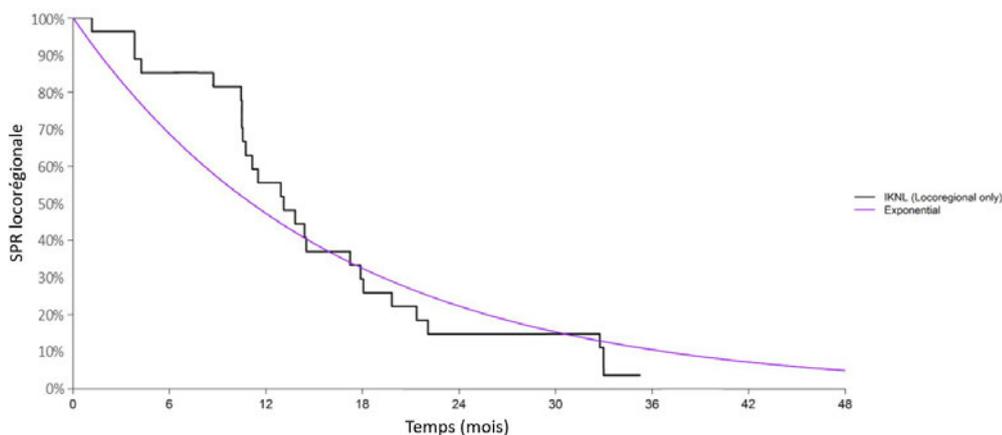
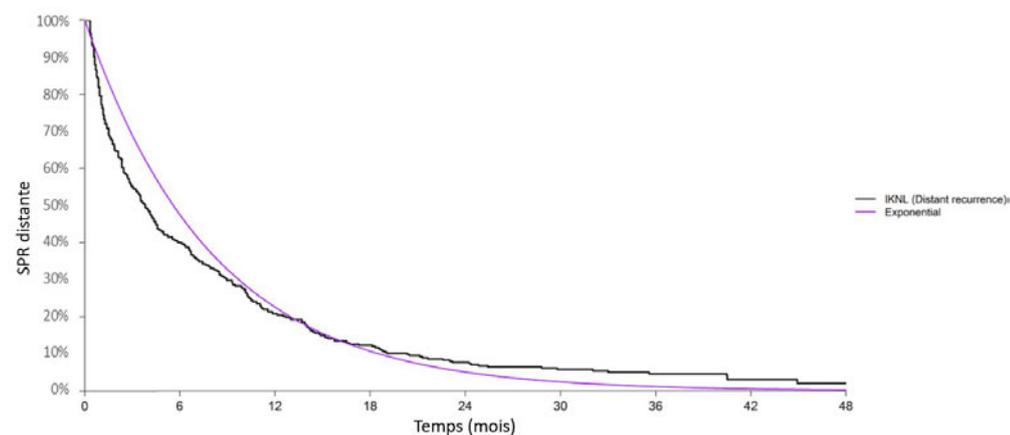


Figure 11 : Distribution exponentielle ajustée à la SPR des patients IKNL avec une récurrence à distance (rapport industriel 02/2022)



4.1.1.6. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Tableau 8 : Événements indésirables liés aux traitements modélisés, nombre et pourcentage de patients les ayant rapportés (essai CM-577) (source : dossier de l'industriel 02/2022)

El du modèle	Effectifs ayant rapporté l'El	Incidences cumulées (grade 1-2)	Incidences cumulées (grade 3-4)
Diarrhée	88	0,31	0,01
Nausée	47	0,16	0,00
Vomissement	22	0,07	0,00
Sécheresse buccale	16	0,04	0,00
Douleur abdominale	9	0,02	0,00
Constipation	7	0,02	0,00
Prurit	53	0,14	0,01
Rash	52	0,13	0,01
Rash maculo-papulaire	18	0,04	0,00
Sécheresse cutanée	17	0,04	0,00
Rash pruritique	9	0,02	0,00
Eczéma	6	0,02	0,00
Érythème	6	0,02	0,00
Fatigue	90	0,26	0,02
Asthénie	28	0,07	0,00
Syndrome pseudo-grippal	8	0,02	0,00
Pyrexie	8	0,02	0,00
Inflammation mucoale	7	0,02	0,00
Augmentation ASAT	29	0,08	0,01
Augmentation ALAT	25	0,06	0,01
Augmentation amylase	23	0,04	0,03
Augmentation phosphatase alcaline	17	0,04	0,00
Augmentation lipase	14	0,02	0,02
Perte de poids	11	0,03	0,00
Diminution lymphocyte	10	0,02	0,01
Diminution globule blanc	10	0,03	0,00
Augmentation TSH	8	0,01	0,00
Augmentation créatinine	6	0,01	0,00
Hypothyroïdie	50	0,12	0,00
Hyperthyroïdie	35	0,08	0,00
Toux	19	0,05	0,00
Pneumonie	19	0,04	0,01
Dyspnée	15	0,04	0,00
Dyspnée exertional	7	0,02	0,00
Arthralgie	30	0,08	0,00
Myalgie	37	0,05	0,00
Diminution appétit	79	0,07	0,00
Hyperglycémie	23	0,02	0,01
Mal de tête	41	0,03	0,00
Vertige	47	0,02	0,00
Neuropathie périphérique	14	0,01	0,00

Neutropénie	17	0,04	0,00
Anémie	43	0,02	0,00
Lymphopénie	10	0,01	0,01

4.1.2. Valorisation des coûts

Coût d'administration

Tableau 9 : Coût d'administration des traitements administrés en séance à l'hôpital (source : dossier de l'industriel 02/2022)

	Effectif (2020)	ENCC : coût complet hors structure et spécialités pharmaceutiques et DMI facturables en sus
28Z07Z Chimiothérapie pour tumeur, en séances		
EX-DG	2107664	472 €
EX-OQN	763920	250 €
Coût moyen (€ 2018)		412 €
Coût moyen actualisé (€ 2021)		385 €

Tableau 10 : Coût d'administration des traitements ultérieurs à domicile par un infirmier (source : dossier de l'industriel 02/2022)

Régimes de chimiothérapie	Coût d'administration par cycle	Coût d'administration totaux
FOLFOX	19 €	224€
5-FU+cisplatine	46 €	183 €

Traitements post-progression

Tableau 11 : Distributions des traitements ultérieurs dans les études CM-577, IKNL et FREGAT (source : dossier de l'industriel 02/2022)

Source	CM-577 (Markov 4 états)				CM-577 (Markov 3 états)		IKNL		FREGAT
	Nivolumab		Surveillance		Nivolumab	Surveillance	Surveillance		
Type de récurrence	L/R	Méta	L/R	Méta	Tous		L/R	Méta	Tous
Radiothérapie	43%	21%	42%	35%	28%	37%	26%	19%	33%
Chirurgie	21%	16%	12%	21%	18%	18%	0%	3%	6%
Chimio + radiothérapie	NA	NA	NA	NA	NA	NA	52%	1%	NA
Chimiothérapie	85%	78%	88%	77%	80%	80%	15%	33%	78%
5FU + cisplatine	10%	9%	7%	6%	9%	6%	NA	NA	NA
Capecitabine+ oxaliplatine	8%	7%	11%	10%	7%	10%	6%	50%	NA
FOLFOX	67%	61%	69%	61%	63%	63%	NA	NA	60%
Carboplatine + paclitaxel	-	-	-	-	-	-	89%	18%	NA
Autre	-	-	-	-	-	-	5%	32%	40%

Tableau 12 : Coût de la réalisation d'une chirurgie post-récidive (source : dossier de l'industriel 02/2022)

		Effectif	ENCC : coût complet
06C161	Interventions sur l'œsophage, l'estomac et le duodénum pour tumeurs malignes, âge supérieur à 17 ans, niveau 1		
	EX-DG	302	6 954 €
	EX-OQN	227	3 621 €
	Coût moyen (€ 2018)		5 524 €
	Coût moyen actualisé (€ 2021)		5 156 €
06C162	Interventions sur l'œsophage, l'estomac et le duodénum pour tumeurs malignes, âge supérieur à 17 ans, niveau 2		
	EX-DG	660	11 882 €
	EX-OQN	307	8 180 €
	Coût moyen (€ 2018)		10 709 €
	Coût moyen actualisé (€ 2021)		9 994 €
06C163	Interventions sur l'œsophage, l'estomac et le duodénum pour tumeurs malignes, âge supérieur à 17 ans, niveau 3		
	EX-DG	1184	15 578 €
	EX-OQN	445	11 336 €
	Coût moyen (€ 2018)		14 419 €
	Coût moyen actualisé (€ 2021)		13 460 €
06C164	Interventions sur l'œsophage, l'estomac et le duodénum pour tumeurs malignes, âge supérieur à 17 ans, niveau 4		
	EX-DG	998	31 720 €
	EX-OQN	303	20 905 €
	Coût moyen (€ 2018)		29 201 €
	Coût moyen actualisé (€ 2021)		27 259 €

Tableau 13 : Coût de prise en charge de la radiothérapie (source : dossier de l'industriel 02/2022)

		Effectif	ENCC : coût complet
28Z18Z	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, en séances		
	EX-DG	1190746	170 €
	EX-OQN		
	Coût moyen (€ 2018)		170 €
	Coût moyen actualisé (€ 2021)		158 €

Coûts liés au transport

Tableau 14 : Coût moyen d'un trajet tous types de transport confondus (source : dossier de l'industriel 02/2022)

Transport	Dépenses assurances maladies (en millions €)	Nb trajets (en millions)	Coût moyen assurance maladie	Coût moyen pondéré actualisé (€2021)
ambulances	1306	14	91 €	47,37 €
VSL	676	21	33 €	
taxis	1344	27	49 €	

Coûts de suivi de la pathologie

Tableau 15 : Synthèse des coûts de suivi par états de santé (source : dossier de l'industriel 02/2022)

Etat de santé	Coût	Etat de santé	Coût
État de santé SSM	€/cycle	Etats de santé SPR	€
<i>Entre 0 et 2 ans</i>	290	<i>A la récurrence</i>	897
<i>Entre 2 et 5 ans</i>	135	Etat de santé SPR	€/cycle
<i>Au-delà de 5 ans</i>	96	<i>Tout au long de la SPR</i>	135

Coûts liés à la prise en charge des EI

Tableau 16 : Synthèse des coûts des événements indésirables de grade 1-2 et de grade 3-4 (source : dossier de l'industriel 02/2022)

EI	Coût grade 3-4 (€2021)	Coût grade 1-2 (€2021)
Diarrhée	1 143,68 €	30,87 €
Nausée	NA*	54,96 €
Vomissement	1 266,90 €	54,96 €
Sécheresse buccale	NA*	NA
Douleur abdominale	NA*	NA
Constipation	NA*	NA
Prurit	1 012,99 €	23,34 €
Rash	1 000,86 €	23,34 €
Rash maculo-papulaire	NA*	23,34 €
Sécheresse cutanée	822,90 €	NA
Rash pruritique	NA*	23,34 €
Eczéma	NA*	23,34 €
Érythème	NA*	23,34 €
Fatigue	1 345,31 €	27,10 €
Asthénie	NA*	27,10 €
Syndrome pseudo-grippal	3 300,98 €	58,73 €
Pyrexie	NA*	58,73 €
Inflammation muqueuse	1 456,90 €	24,85 €
Augmentation ASAT	1 345,31 €	NA
Augmentation ALAT	1 345,31 €	NA
Augmentation amylase	1 264,10 €	NA
Augmentation phosphatase alcaline	1 264,10 €	NA
Augmentation lipase	1 264,10 €	NA
Perte de poids	NA*	NA
Diminution lymphocyte	1 129,90 €	374,95 €
Diminution globule blanc	1 129,90 €	374,95 €
Augmentation TSH	NA*	NA
Augmentation créatinine	NA*	NA
Hypothyroïdie	NA*	NA
Hyperthyroïdie	NA*	NA
Toux	NA*	NA
Pneumonie	3 300,98 €	NA
Dyspnée	982,19 €	58,73 €
Dyspnée exertional	982,19 €	58,73 €
Arthralgie	825,36 €	NA
Myalgie	NA*	NA
Diminution appétit	NA*	NA
Hyperglycémie	2 086,12 €	NA
Mal de tête	NA*	24,09 €

Vertige	NA*	NA
Neuropathie périphérique	2 066,34 €	NA
Neutropénie	NA*	374,95 €
Anémie	NA*	1 172,28 €
Lymphopénie	1 129,90 €	374,95 €

*Il n'y a pas eu de coût attribué à Eis car aucun patient n'a eu ces EI au grade 3-4 au cours de l'essai CM-577.

Synthèse des coûts

Tableau 17 : Ressources consommées, coûts unitaires (actualisation 2021) (source : dossier de l'industriel 02/2022)

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire	Sources
Coûts d'acquisition			
Nivolumab	240 mg toutes les 2 semaines jusqu'à 16 semaines	2 482 €	RCP ; BdM_IT
	480 mg toutes les 4 semaines toutes les 4 semaines jusqu'à 1 an	4 962 €	RCP ; BdM_IT
Coûts d'administration			
Chimiothérapie en séances + coûts de transport	A chaque administration de Nivolumab	487 €	Volume : PMSI 2015 public/privé Valorisation : ENCC2014 (GHM code)
Coûts d'administration des traitements ultérieurs			
5-FU + Capecitabine	1 séance de chimiothérapie en séances + coûts de transport Coûts infirmier 4 cycles de traitements	2 130 €	ENC Assurance Maladie – Tarifs conventionnels applicables à l'activité des infirmiers libéraux
FOLFOX	1 séance de chimiothérapie en séances + coûts de transport Coûts infirmier 12 cycles de traitements	6 066 €	
Oxaliplatine + capecitabine	1 séance de chimiothérapie en séances + coûts de transport 8 cycles de traitements	3 896 €	
Carboplatine + Oxaliplatine (scénario 7 exclusivement)	6 séances de chimiothérapies en séances + coûts de transport 5 cycles de traitements	2 434,70 €	
Radiothérapie	25 cycles de radiothérapie	6 507 €	ENC
Chirurgie	1 chirurgie en cas de récurrence	15 868 €	
Coûts de suivi			
Consultation oncologue	1 tous les 3 mois de 0 à 2 ans 1 tous les 6 mois de 2 à 5 ans 1 par an au-delà de 5 ans	146 €	Volume : recommandations HAS Valorisation : CCAM, Ameli Dépassement : CNAMTS 2016
	En cas de récurrence, 1 tous les 6 mois	4,6 €	
Forfait pré analytique de prélèvement biologique			

Forfait de sécurité pour échantillon sanguin		1,35 €	Valorisation : NABM pour les cotations, tarifs conventionnels pour les valeurs des B, TB
Prélèvement par ponction veineuse directe		3,78 €	
Ionogramme		5,4 €	
Hémogramme + plaquettes		6,5 €	
Bilan hémostase, TP, TCA		8,6 €	
Créatinémie		1,6 €	
Fonction hépatique		37,8 €	
Albuminémie		1,6 €	
Cout de transport		102 €	
Endoscopie haute + coûts de transport	A 3 mois puis tous les 6 mois pendant 0 à 2 ans Annuel au-delà En cas de récurrence	770 €	Volume : recommandations HAS Valorisation : ENC
Scanner thoraco-abdominal + coûts de transport	A 6 mois En cas de récurrence	127 €	Volume : recommandations HAS Valorisation : CCAM
Consultation ORL	Annuel	63 €	Tarif Assurance Maladie. Données statistiques sur les honoraires des professionnels de santé libéraux
Consultation radiothérapeute + coûts de transport	Annuel	151 €	

Coûts liés aux EI liés au traitement uniquement

Nivolumab		349 €/cycle	Fréquence : Etude CM-577
Surveillance seule		0 €/cycle	Valorisation : ENC

Coûts des soins palliatifs

Soins palliatifs + coûts de transport	Appliqué 1 fois quand le patient décède	5 400 €	ENCC (MCO, SSR, HAD)
---------------------------------------	---	---------	----------------------

4.1.3. Validation externe

Figure 12 : TJR mis en regard de la SSM (ou DFS) de l'essai CM-577 (rapport de l'industriel 02/2022)

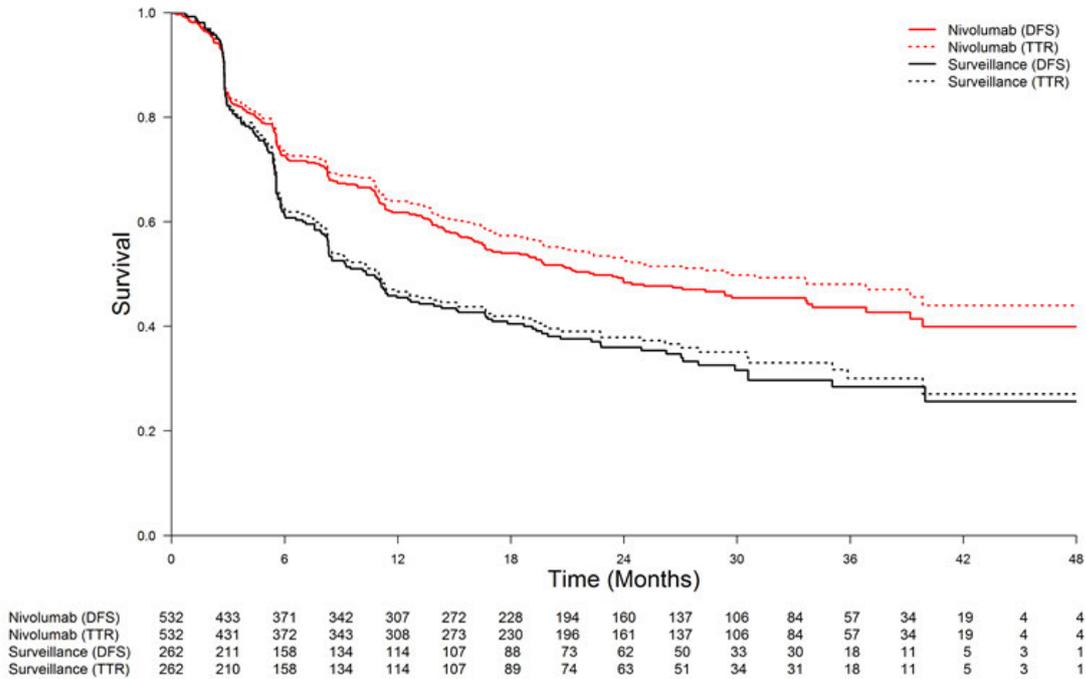
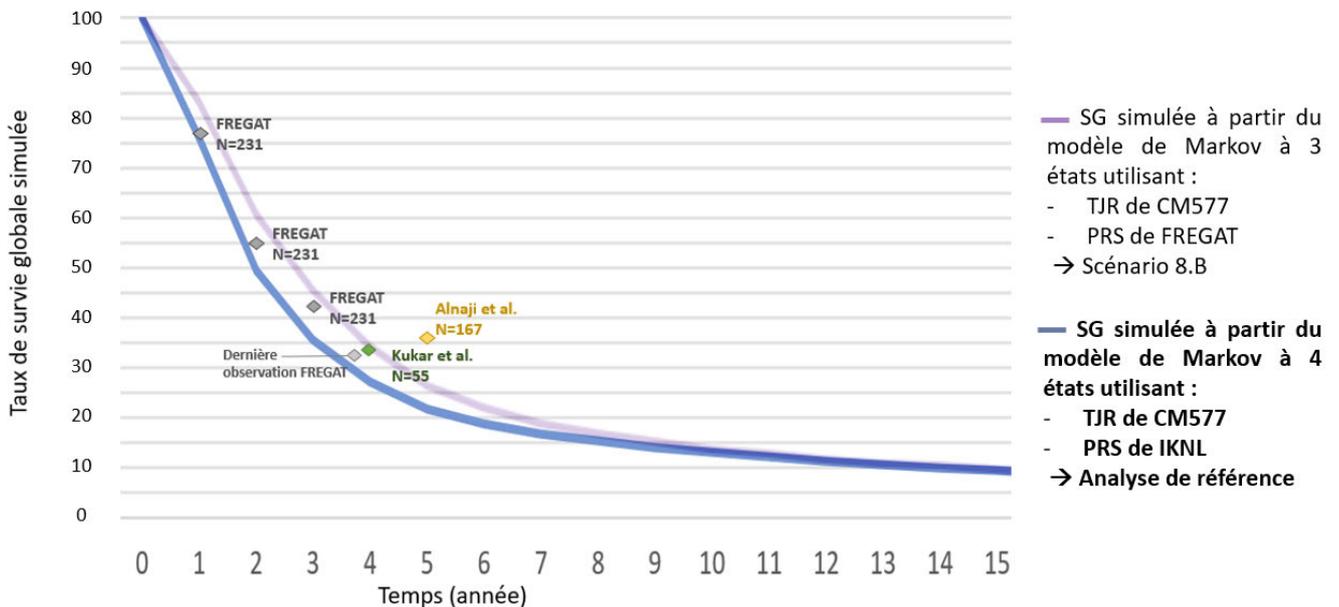


Figure 13 : Validation externe de la survie modélisée à partir de l'analyse de référence et du scénario 8.B pour le bras surveillance par rapport à l'étude FREGAT et aux études Kukar et al. 2015 et Alnaji et al. 2016 (rapport de l'industriel 02/2022)



5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire

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

Estimation de la population cible

Selon les dernières projections réalisées par l'INCa à partir des registres des cancers du réseau Francim, 5 445 nouveaux cas de cancer de l'œsophage et 6 557 nouveaux cas de cancer de l'estomac (incluant la jonction œsogastrique) ont été diagnostiqués en France en 2018.

Il est estimé que 30% des patients diagnostiqués d'un cancer de l'estomac correspondraient en réalité à un cancer de la jonction œsogastrique, soit un total de 7 412 patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique.

Une analyse rétrospective de la cohorte française multicentrique FREGAT reporte qu'environ 60% des patients présenteraient un CO/JOG au stade II ou III au diagnostic, soit 4 521 patients.

Parmi les patients avec un cancer au stade localement avancé, 33% des patients reçoivent une radiochimiothérapie néoadjuvante. Ceci représenterait donc environ 1 492 patients.

Enfin, la majorité des patients dont la tumeur a été réséquée (58%), présentent des traces résiduelles de la maladie sur pièce opératoire.

Ainsi, la population cible correspondant à l'indication de nivolumab est donc estimée à environ 850 patients.

En accord avec la reformulation de l'objectif de l'analyse suite à l'échange technique, il est observé dans FREGAT que 95% des patients d'intérêt présentent une résection complète soit 809 patients.

Distribution des traitements ultérieurs

Tableau 18. Distribution des traitements ultérieurs dans les analyses de référence du modèle d'efficience et d'impact budgétaire (rapport industriel 02/2022)

Modèle d'efficience				
Traitement	Nivolumab		Surveillance	
	Locorégionale	Distante	Locorégionale	Distante
Radiothérapie	43%	21%	42%	35%
Chirurgie	21%	16%	12%	21%
Chimiothérapie	85%	78%	88%	77%
5FU + cisplatine	10%	9%	7%	6%
Capecitabine + oxaliplatine	8%	7%	11%	10%
FOLFOX	67%	61%	69%	61%
Modèle d'impact budgétaire				
Traitement	Nivolumab		Surveillance	
Type de récurrence	Tout type de récurrence (Moyenne pondérée selon le type de récurrence)			
Radiothérapie	28%		37%	
Chirurgie	18%		18%	
Chimiothérapie	80%		80%	
5FU + cisplatine	9%		6%	

Capecitabine + oxaliplatine	7%	10%
FOLFOX	63%	63%

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 19 : Résultats désagrégés par poste de coûts et par année pour les environnements avec et sans nivolumab (source : dossier de l'industriel 02/2022)

Années		Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Environnement sans nivolumab					
Population rejointe (Surveillance)		809	797	785	2391
Surveillance	Acquisition	0 €	0 €	0 €	0 €
	Administration	0 €	0 €	0 €	0 €
	Symptômes et EI	0 €	0 €	0 €	0 €
	Suivi				
	Traitements ultérieurs	1 614 125 €	1 697 630 €	1 690 057 €	5 001 812 €
	Fin de vie	1 050 438 €	1 920 974 €	2 229 749 €	5 201 160 €
Total					
Environnement avec nivolumab					
Population rejointe (Surveillance)					
Surveillance	Acquisition	0 €	0 €	0 €	0 €
	Administration	0 €	0 €	0 €	0 €
	Symptômes et EI	0 €	0 €	0 €	0 €
	Suivi	2 526 293 €	1 686 808 €	1 709 007 €	5 922 108 €
	Traitements ultérieurs	807 063 €	371 760 €	343 400 €	1 522 223 €
	Fin de vie	525 219 €	650 030 €	547 200 €	1 722 449 €
Population rejointe (Nivolumab)					
Nivolumab	Acquisition				
	Administration				
	Symptômes et EI	144 383 €	227 585 €	224 159 €	596 127 €
	Suivi				
	Traitements ultérieurs	349 184 €	594 261 €	623 033 €	1 566 478 €
	Fin de vie	391 318 €	982 451 €	1 360 730 €	2 734 500 €
Total					

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

Tableau 20. Résultats associés à la variabilité des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur l'impact budgétaire de nivolumab vs. Surveillance dans l'ASD de l'analyse de référence (source : dossier de l'industriel 02/2022)

Paramètres	Valeur de référence	Impact budgétaire associé à la		Variation	
		Borne basse	Borne haute	Min	Max
Durée de traitement – Nivolumab	7,6 mois			-10,10%	10,10%

	Année 1 : [REDACTED] ; Année 2 : [REDACTED] ; Année 3 : [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
Part de Marché		[REDACTED]	[REDACTED]	-7,60%	7,07%
Coût administration – Nivolumab	438,4 €	[REDACTED]	[REDACTED]	-1,07%	1,07%
Proportions de patients recevant un traitement ultérieur – Surveillance	51%	[REDACTED]	[REDACTED]	0,47%	-0,47%
Proportions de patients recevant un traitement ultérieur – Nivolumab	36%	[REDACTED]	[REDACTED]	-0,21%	0,21%
Coût de suivi de la maladie pré-récidive	276,8 €	[REDACTED]	[REDACTED]	-0,1251%	0,1251%
Coût de fin de vie	5 420 €	[REDACTED]	[REDACTED]	0,1011%	-0,1011%
Coût de l'EI de grade 3/4 – Nivolumab	249,6	[REDACTED]	[REDACTED]	-0,0566%	0,0566%
Coût de suivi de la maladie – bilan à la récurrence	126,8	[REDACTED]	[REDACTED]	0,0361%	-0,0361%
Coût de l'EI de grade 1/2 – Nivolumab	107,4	[REDACTED]	[REDACTED]	-0,0244%	0,0244%

Figure 14 : Diagramme en tornade de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle impactant le plus l'impact budgétaire (source : dossier de l'industriel 02/2022)

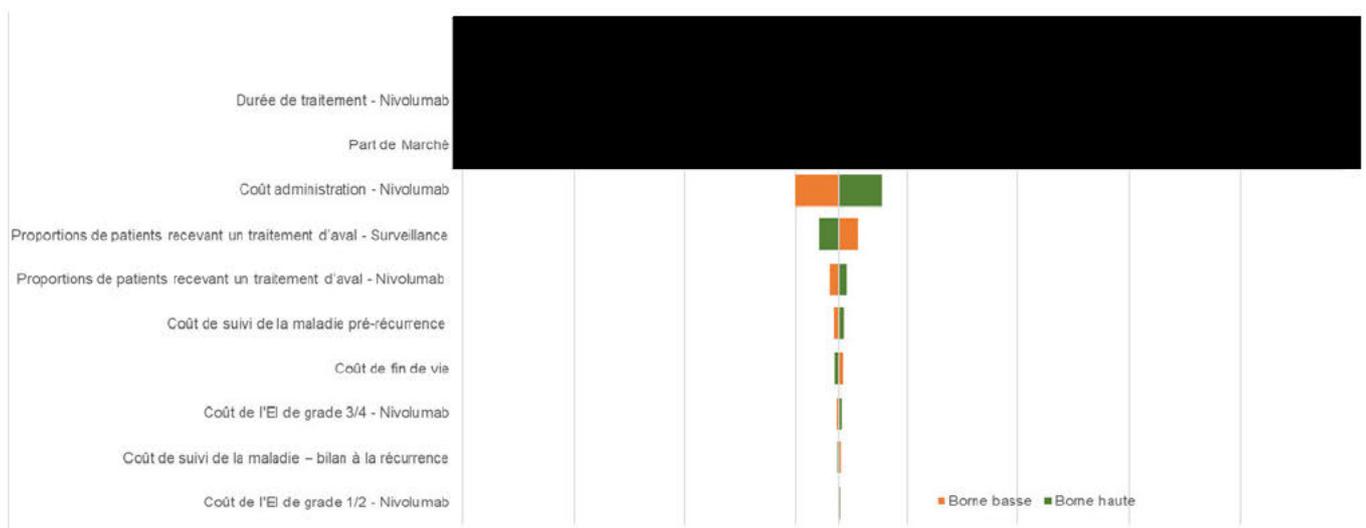


Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	46
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	47

Annexe 1. Documents supports

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 31/08/2021) ;
- Rapport technique de l'analyse de l'efficience et d'impact budgétaire (version 31/08/2021) ;
- Version électronique des modèles économiques au format Excel (version 31/08/2021) ;
- Rapport technique de l'analyse de l'efficience et d'impact budgétaire (version actualisée du 23/02/2022) ;
- Version électronique des modèles économiques au format Excel (version actualisée du 23/02/2022) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 23/02/2022.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques ;
- Documents supports.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

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

Avertissements

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

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

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

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

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour suite à l'échange technique doit(ont) être fourni(s). Le rapport technique est mis à jour **en identifiant clairement les éléments modifiés**.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

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

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

Questions d'ordre général

- 1. Il y a des différences entre les résultats des scénarios simulés directement par le modèle d'efficience, et ceux présentés dans le rapport technique. Merci de vérifier le modèle médico-économique et de corriger le cas échéant les points suivants dans le rapport :**
 - scénario modélisant un horizon temporel de 25 ans : RDCR de 31 435€/QALY versus 31 719€/QALY dans le rapport technique ;
 - scénario intégrant les Eis liés au nivolumab exclusivement : RDCR de 35 297€/QALY versus 34 871€/QALY dans le rapport technique ;
 - scénario avec un modèle de Markov à 3 états de santé à partir des données d'IKNL : RDCR de 34 319€/QALY versus 34 934€/QALY dans le rapport technique ;
 - scénario avec un modèle de Markov à 3 états de santé à partir des données de FREGAT : RDCR de 34 798€/QALY versus 35 892€/QALY dans le rapport technique.

Objectif de l'analyse

- 2. La majorité des patients de l'essai CM-577 ont eu une résection complète, entre 4 à 16 semaines après la randomisation, or cela n'est pas spécifié dans le libellé de l'AMM. Ainsi, la population actuellement simulée, au travers des données d'efficacité de CM-577, ne semble pas correspondre totalement à la population demandée au remboursement. Dans ce contexte, merci de reformuler l'objectif.**

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Population d'analyse

3. **Afin de discuter de l'efficacité relative du nivolumab au sein des différents sous-groupes merci de présenter les *forrest plot* de la survie sans maladie (SSM) ainsi qu'une analyse critique de l'efficacité au sein de ces sous-groupes (âge, origine des patients, localisation, histologie, atteinte ganglionnaire, délai entre la résection complète et la randomisation ...). De plus, pouvez-vous discuter plus précisément la représentativité de la population simulée avec la cohorte FREGAT, au regard de l'analyse critique de l'efficacité réalisée à partir du *forrest plot*.**
4. Il semble que les patients de stade II ne soient pas systématiquement traités par une RCT néoadjuvante (figure 1 du rapport technique) et donc ne seraient pas éligibles à recevoir un traitement adjuvant avec le nivolumab. Pouvez-vous fournir des précisions sur les critères cliniques qui définissent la prise en charge au stade II ?
5. L'essai CM-577 a inclus environ 35% de patients de stade II. Dans ce contexte, afin de s'assurer de la transposabilité en vie réelle de la population d'analyse merci de présenter la proportion des patients de stades II dans FREGAT et d'estimer la proportion de ceux qui seraient éligibles au nivolumab en vie réelle.

Population simulée

6. La proportion de patients asiatiques peut être prépondérante dans le cancer de l'œsophage. Ainsi, afin de s'assurer de la transposabilité de la population simulée merci de mettre en regard la proportion de patients asiatiques inclus dans l'essai avec celle observée dans la cohorte FREGAT.

Horizon temporel

7. **Il est attendu une discussion approfondie sur le choix de la durée de l'horizon temporel de 20 ans, au regard des données de survie décrites dans cette indication qui sont courtes (34% des patients encore en vie à 7 ans, 14% de patients encore en vie à 5 ans tous stades confondus, 40% de patients en vie à 3 ans dans FREGAT) et de l'incertitude générée par un horizon temporel long. En l'absence d'arguments suffisants, l'analyse de référence pourra être modifiée à 10 ans, a minima une analyse de sensibilité est attendue.**

CHOIX DE MODELISATION

Intégration des données d'efficacité

8. **On observe plus de récurrences à distance, ayant un pronostic plus défavorable, dans le registre IKNL, par rapport à l'essai CM-577. Dans ce contexte, comment expliquez-vous l'application d'une survie différente selon le type de récurrence issue du registre IKNL, sur la distribution du type de récurrence issue de l'essai CM-577 ?**

Sans arguments tangibles (en plus de ceux déjà présentés dans le dossier), l'analyse de référence pourra être modifiée en utilisant la distribution du type de récurrence issue du registre IKNL.

Dans le cas contraire, merci de fournir plus d'informations concernant l'estimation des distributions des types de récurrences issues de l'essai CM-577 (cf tableau 20 du rapport technique) ainsi que leur répartition observée selon le bras de traitement.

9. Au sein du modèle, les patients qui décèdent avant la récurrence de la maladie, se voient attribués la mortalité de la population générale. Afin d'appuyer ce choix méthodologique merci de présenter la cause de décès des patients survenant avant la récurrence dans l'essai CM-577.
10. Afin de s'assurer de la pertinence clinique de considérer une mortalité non spécifique (i.e application de la mortalité générale), il est attendu plus de précisions sur l'évolution des patients décédant avant la récurrence de leur maladie. À partir de quand un patient atteint d'un cancer de l'œsophage et sans récurrence peut être considéré comme « guéri » ? En fonction de la réponse, pouvez-vous présenter la proportion de patients supposée « guéris », observée dans l'essai CM-577 et estimée à partir du modèle. Cette proportion est à discuter au regard de celle observée dans la cohorte FREGAT.
11. La durée de traitement sous nivolumab est intégrée dans le modèle sous forme d'un ratio. Merci de présenter le rationnel d'appliquer un ratio plutôt qu'une durée moyenne sous traitement, méthode communément utilisée. L'impact de ce choix sur le résultat est à discuter. De plus, pouvez-vous présenter les raisons d'arrêt de traitement avant 1 an et avant la récurrence.

Intégration des données de tolérance

12. Merci de justifier le seuil de sélection des EI de 5% par rapport à un seuil abaissé à 1%. Pourriez-vous indiquer, au seuil de 5%, le pourcentage d'EI représentés dans le modèle par rapport à l'ensemble des EI de grade 3 et 4 rapportés dans l'essai ?
13. Pouvez-vous apporter plus de discussion sur les taux d'EI observés dans le bras placebo, ainsi que la transposabilité de ce profil de tolérance aux patients qui seront suivis par simple surveillance en routine ?

Hypothèses et extrapolations

14. Concernant l'extrapolation de l'effet traitement, il est fait l'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement tout au long de l'horizon temporel. Au regard de la durée de l'horizon temporel par rapport à la durée de suivi de l'essai, la rémanence de l'effet traitement est à justifier à partir de données cliniques robustes. Afin d'appuyer cette hypothèse méthodologique forte, merci de présenter au sein d'un graphique l'évolution des risques de récurrence, montrant la stabilité de l'effet traitement au cours du temps. En l'absence d'arguments suffisants, l'analyse de référence pourra être modifiée en intégrant une diminution progressive de l'effet traitement au cours du temps.
15. L'extrapolation des données permettant l'estimation des probabilités de transitions de l'état post-récurrence, fait l'hypothèse d'un risque constant de décès entre ces états, imposée par le choix du modèle paramétrique. Afin d'appuyer cette hypothèse méthodologique forte merci de :
- Justifier la plausibilité clinique d'un risque de décès constant au cours du temps ;
 - Présenter la courbe de risque instantanée de décès afin de décrire l'évolution monotone ou non-monotone du risque de décès ;
 - Préciser le rationnel d'avoir choisi un modèle semi-markovien homogène alors que d'autre type de modélisation aurait permis une plus grande flexibilité dans le choix de la distribution paramétrique.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

Sources de données

16. Au regard de l'immaturation des données de l'essai CM-577, l'utilisation des scores d'utilité mesurées dans l'essai devra être justifiée en présentant le taux de complétion des questionnaires, sur lesquels repose l'estimation du score d'utilité aux stades SSM, SPR loco-régionale et à distance. De plus, il est attendu une cohérence entre l'estimation de la survie et l'estimation des données d'utilité. En effet, si les données d'efficacité dans l'état récidive loco-régionale et à distance n'ont pu être estimées à partir de l'essai CM-577 en raison d'observations peu nombreuses, il est attendu que les données d'utilité pour ces états soient intégrées à partir de source(s) externe(s).

En l'absence d'utilisation de données externe(s), l'impact sur les résultats des données d'utilité estimées à partir de l'essai CM-577 est à discuter. La source de données la moins incertaine sera à privilégier en analyse de référence.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

17. En accord avec le guide HAS, veuillez appliquer l'Indice annuel des prix à la consommation des biens et services de santé (et non le 06 : Santé), disponible sur le site de l'INSEE ou de justifier que le changement de source n'a pas d'impact attendu.
18. Les données d'efficacité de la SPR sont estimées à partir du registre IKNL, les durées de traitement à partir des essais du cancer de l'œsophage métastatique et la distribution des traitements ultérieurs à partir de l'essai CM-577. Merci de justifier le choix d'intégrer des sources multiples. Une analyse présentant une cohérence entre les données d'efficacité et de coût est à privilégier, a minima une analyse de sensibilité est attendue. La transposabilité de la distribution des lignes ultérieures observée dans le registre IKNL est à discuter.
19. Parmi les traitements ultérieurs, deux protocoles (FOLFOX et 5-FU + cisplatine) nécessitent des séances de perfusion continue à domicile avec une surveillance et un retrait effectué par un œsophage IDE libéral œsophage. Il est attendu plus de précisions concernant l'intégration de ce coût d'administration à domicile sur les points suivants :
- Préciser la proportion de patients qui seront traités à domicile,
 - Les patients qui reçoivent leur traitement à domicile sont-ils également traités à l'hôpital et ainsi est-ce qu'un coût d'administration à l'hôpital est également ajouté ?
20. Merci de présenter le rationnel d'appliquer un coût de suivi identique quel que soit le type de récidive.
-

VALIDATION

21. La validation externe présentée, montre une sous-estimation de la SG du bras surveillance simulée par le modèle par rapport à ce qui est réellement observé dans l'étude FREGAT. La discussion concernant les résultats de la validation externe est insuffisante. Ainsi, une discussion étayée concernant l'origine de cette différence est attendue étant donné l'impact potentiellement important sur le résultat.
- Premièrement et afin de s'assurer de la pertinence de l'ensemble des données mobilisées pour documenter la validité externe du modèle, pouvez-vous présenter les études de Kukar et al. et Alnaji et al.
 - Deuxièmement la sous-estimation de la SG est expliquée en partie par la SPR du registre IKNL qui semble être plus courte que celle observée dans la cohorte

FREGAT. Afin d'appuyer cet argument merci de réaliser la figure 32 du rapport technique à partir du scénario 8 utilisant les données de la cohorte FREGAT.

Enfin, merci de discuter de manière approfondie l'origine de cette différence en la mettant en parallèle avec les caractéristiques des patients (grade selon la classification Sievert ect ...).

ANALYSES DE SENSIBILITE

22. En plus des analyses de sensibilité déjà présentées, les analyses listées dans le Tableau ci-dessous sont attendues (liste non exhaustive, l'ajout d'un scénario, si jugé pertinent par l'industriel n'est pas à exclure) :

Tableau 21: Analyses demandées

Paramètre	Scénario	Type d'analyse
Horizon temporel	Diminution de l'horizon temporel à 10 ans	Référence ou sensibilité à minima
Effet traitement	Intégration d'une diminution de l'effet traitement du nivolumab au cours du temps	Référence
Distribution du type de récurrence	Distribution du type de récurrence issue du registre IKNL	Référence
Données d'utilité	En fonction de la réponse à la question 16, l'analyse de référence pourra être modifiée en utilisant des données externes	Référence
Distribution et durée de traitement des lignes ultérieures	Une analyse présentant une cohérence entre les données d'efficacité et de coût est à privilégier	Référence ou sensibilité à minima

Les résultats pourront être présentés dans un seul tableau, reprenant les coûts totaux, les années de vie totale, le RDCR et la variation par rapport à l'analyse de référence.

23. L'analyse de sensibilité déterministe et probabiliste sont à modifier en intégrant l'ensemble des paramètres (taux des événements indésirables, intégration des durées de traitement, probabilité de transition de l'état SSM à décès, et probabilité de transition de l'état SPR à décès selon le type de récurrence, âge ...)

Analyses d'impact budgétaire

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

24. Comment expliquez-vous l'application d'une population incidente constante au cours du temps, alors que le cancer de l'œsophage atteint davantage les hommes et que l'incidence associée est en diminution ?
25. Pouvez-vous davantage étayer vos hypothèses de prises de marché, en particulier en 1^{re} année, compte tenu de l'absence de traitement alternatif modélisé ? Un scénario proposant une pénétration plus rapide de nivolumab pourrait être envisagée.
26. Pouvez-vous confirmer que tous les coûts hospitaliers sont bien valorisés à partir des tarifs GHS 2021, et non à partir de l'ENCC 2018, comme indiqué dans les Tableaux 21, 22 et 25 ?
27. **Le modèle d'impact budgétaire ne différencie pas le type de récurrence, or la prise en charge est spécifique au type de récurrence impactant ainsi le coût des traitements ultérieurs. Pouvez-vous expliquer le rationnel d'une modélisation différente par rapport au modèle coût-efficacité et de discuter de l'impact de ce choix sur les résultats de l'analyse d'impact budgétaire ?**

28. Comment expliquez-vous qu'au sein de l'AIB, les taux de décès ont été obtenus à partir des courbes de survie utilisant une distribution gamma généralisée, alors que dans le rapport d'efficience la SPR a été modélisée à partir d'une distribution exponentielle associée à un risque constant ?
29. Il est attendu que l'ensemble des analyses de sensibilité réalisées dans le modèle d'efficience, et qui seraient applicables au modèle d'impact budgétaire soient réalisées (i.e inclusion uniquement des EI imputables au nivolumab ect...).

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 : Forest plots de SSM selon les critères de stratification de l'essai CM-577 (source : dossier de l'industriel 02/2022)	30
Figure 2 : Forest plot de SSM selon différents sous-groupes de l'essai CM-577 (source : dossier de l'industriel 02/2022).....	30
Figure 3 : Forest plot de SSM selon le stade la maladie des patients de l'essai CM-577 (rapport industriel 02/2022)	30
Figure 4 : Structure du modèle de Markov à 4 états simplifié (source : dossier de l'industriel 02/2022)	31
Figure 5 : Logarithme du risque instantané de récurrence modélisé dans le bras nivolumab avec et sans prise en compte d'une diminution linéaire de l'effet traitement et dans le bras surveillance (source : dossier de l'industriel 02/2022).....	32
Figure 6 : Courbes log-cumulés des risques de récurrence dans l'essai CM-577 (rapport industriel 02/2022)	32
Figure 7 : Analyse graphique des quatre fonctions de survies ajustées au TJR des patients inclus dans le bras nivolumab de l'essai CM-577 (rapport industriel 02/2022)	33
Figure 8 : Analyse graphique des quatre fonctions de survies ajustées au TJR des patients inclus dans le bras surveillance de l'essai CM-577 et dernière observation dans l'analyse FREGAT (rapport industriel 02/2022).....	33
Figure 9 : Risques instantanés de mortalité post-récurrence dans le registre IKNL (source : dossier de l'industriel 02/2022).....	34
Figure 10 : Distribution exponentielle ajustée à la SPR des patients IKNL avec une récurrence locorégionale (rapport industriel 02/2022).....	34
Figure 11 : Distribution exponentielle ajustée à la SPR des patients IKNL avec une récurrence à distance (rapport industriel 02/2022).....	34
Figure 12 : TJR mis en regard de la SSM (ou DFS) de l'essai CM-577 (rapport de l'industriel 02/2022)	41
Figure 13 : Validation externe de la survie modélisée à partir de l'analyse de référence et du scénario 8.B pour le bras surveillance par rapport à l'étude FREGAT et aux études Kukar et al. 2015 et Alnaji et al. 2016 (rapport de l'industriel 02/2022).....	41
Figure 14 : Diagramme en tornade de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle impactant le plus l'impact budgétaire (source : dossier de l'industriel 02/2022)	44

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	7
Tableau 3. Contexte administratif*	8
Tableau 4. Contexte clinique	9
Tableau 5. Essais cliniques en cours	9
Tableau 6 : Comparaison des caractéristiques des patients entre l'essai CM-577, le registre IKNL et l'étude FREGAT (source : dossier de l'industriel 02/2022)	31
Tableau 7 : Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de TJR des bras nivolumab et surveillance (rapport industriel 02/2022)	33
Tableau 8 : Évènements indésirables liés aux traitements modélisés, nombre et pourcentage de patients les ayant rapportés (essai CM-577) (source : dossier de l'industriel 02/2022)	35
Tableau 9 : Coût d'administration des traitements administrés en séance à l'hôpital (source : dossier de l'industriel 02/2022)	36
Tableau 10 : Coût d'administration des traitements ultérieurs à domicile par un infirmier (source : dossier de l'industriel 02/2022)	36
Tableau 11 : Distributions des traitements ultérieurs dans les études CM-577, IKNL et FREGAT (source : dossier de l'industriel 02/2022)	36
Tableau 12 : Coût de la réalisation d'une chirurgie post-récidive (source : dossier de l'industriel 02/2022)	37
Tableau 13 : Coût de prise en charge de la radiothérapie (source : dossier de l'industriel 02/2022)	37
Tableau 14 : Coût moyen d'un trajet tous types de transport confondus (source : dossier de l'industriel 02/2022)	37
Tableau 15 : Synthèse des coûts de suivi par états de santé (source : dossier de l'industriel 02/2022)	38
Tableau 16 : Synthèse des coûts des évènements indésirables de grade 1-2 et de grade 3-4 (source : dossier de l'industriel 02/2022)	38
Tableau 17 : Ressources consommées, coûts unitaires (actualisation 2021) (source : dossier de l'industriel 02/2022)	39
Tableau 18. Distribution des traitements ultérieurs dans les analyses de référence du modèle d'efficience et d'impact budgétaire (rapport industriel 02/2022)	42
Tableau 19 : Résultats désagrégés par poste de coûts et par année pour les environnements avec et sans nivolumab (source : dossier de l'industriel 02/2022)	43
Tableau 20. Résultats associés à la variabilité des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur l'impact budgétaire de nivolumab vs. Surveillance dans l'ASD de l'analyse de référence (source : dossier de l'industriel 02/2022)	43

Références bibliographiques

Alnaji RM, Du W, Gabriel E, Singla S, Attwood K, Nava H, et al. Pathologic Complete Response Is an Independent Predictor of Improved Survival Following Neoadjuvant Chemoradiation for Esophageal Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* Sept 2016;20(9):1541-6.

Chouaid C, Bensimon L, Clay E, et al. Cost-effectiveness analysis of Nivolumab versus standard-of-care chemotherapy for first-line treatment of PD-L1 positive (>50%) metastatic squamous and non-squamous non-small cell lung cancer in France. *Lung Cancer* 2019 ;127 :44-52. Doi : 10.1016/j.lungcan.2018.11.008

Foucher Y, Mathieu E, Saint-Pierre P, Durand J-F, Daurès J-P. A Semi-Markov Model Based on Generalized Weibull Distribution with an Illustration for HIV Disease – *Biometrical Journal* 47 (2005) 6, 1–9 DOI: 10.1002/bimj.200410170

Gisquet E. Où meurt-on en France ? Analyse des certificats de décès (1993-2008). :14.

HAS – INCa. Guide – Affection de longue durée. Cancer de l'oesophage. Septembre 2011 [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/ald_30_gm_k_oesophage_web.pdf

Kukar M, Alnaji RM, Jabi F, Platz TA, Attwood K, Nava H, et al. Role of Repeat 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Examination in Predicting Pathologic Response Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Adenocarcinoma. *JAMA Surg.* Juin 2015 ;150(6) :555-62.

Les Comptes de la Sécurité Sociale – juin 2016. :195.

Longworth L, Yang Y, Young T, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess* 2014;18(9):1-224. Doi: 10.3310/hta18090

Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D, ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* Sept 2016;27(suppl 5):v50-7.

Lou F, Sima CS, Adusumilli PS, Bains MS, Sarkaria IS, Rusch VW, et al. Esophageal cancer recurrence patterns and implications for surveillance. *J Thorac Oncol.* Déc 2013;8(12):1558-62.

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

Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a 55 randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* Sept 2015 ;16(9) :1090-8.

Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive (SNFGE). Cancer de l'oesophage 2016 [Internet]. [cité 24 juin 2021]. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/1-cancer-de-loesophage>

Umezawa R, Jingu K, Matsushita H, Sugawara T, Kubozono M, Yamamoto T, et al. Long-term results of chemoradiotherapy for stage II-III thoracic esophageal cancer in a single institution after 2000 -with a focus on comparison of three protocols-. *BMC Cancer.* 27 oct 2015;15(1):813.

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût efficacité
ACU	Analyse coût utilité
AIC/BIC	Akaike information criterion / Bayesian information criterion
AMO	Assurance maladie obligatoire
ASMR	Amélioration du service médical rendu
AVG	Année de vie gagnée
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CCR	Carcinome à cellules rénales
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CPS	Combined Positive Score
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ENC	Etudes nationales des coûts
GHM/GHS	Groupes homogènes de malades / Groupes homogènes de séjours
HAD	Hospitalisation à Domicile
HAS	Haute Autorité de santé
IDE	Infirmier diplômé d'état
IPC	Indice des prix à la consommation
JOG	Jonction œso-gastrique
MCO	Médecine Chirurgie Obstétrique
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
OQN	Objectif quantifié national
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RCT	Radio-chimiothérapie
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SEM	Service d'Évaluation des médicaments
SMR	Service médical rendu
SPR	Survie pré-récidive

SSM	Survie sans maladie
SSR	Soins de Suites et de Réadaptation
TAA	Tarifcation à l'activité
TJR	Temps Jusqu'à Récidive
TNCD	Thésaurus National de Cancérologie Digestive
TTC	Toute taxe comprise
TTD	Time to treatment (durée de traitement)
VSL	Véhicule sanitaire léger

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

