HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER
LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

OPDIVO (nivolumab) en association avec YERVOY (ipilimumab)

Dans le traitement de 1ère ligne des patients adultes atteints d'un méso-théliome pleural malin non résécable

Validé par la CEESP le 29 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 7

1.1.4. Conclusion de la commission 7

1.1.5. Données complémentaires 8

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP 8

2. Complément A. Contexte de la demande 11

3. Complément B. Tableaux de synthèse 14

3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique 14

3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude 26

3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique 28

3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude 34

4. Complément C. Méthode et résultats de l'étude d'efficience 36

4.1. Choix structurant 36

4.1.1. Population d'analyse 36

4.1.2. Interventions comparées 36

4.2. Modélisation 38

4.2.1. Population simulée 38

4.2.2. Estimation des courbes de survie 40

4.2.3. Estimation d'occurrence des événements intercurrents 53

4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité 56

4.4. Mesure et valorisation des coûts 60

4.4.1. Coût d'acquisition des traitements 60

4.4.2. Coût d'administration des traitements 61

4.4.3. Coût du suivi médical 61

4.4.4. Coût de prise en charge des effets indésirables 63

4.4.5. Coût des transports sanitaires 65

4.4.6. Coût des traitements ultérieurs 65

4.4.7. Coût de soins de fin de vie 66

4.5. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude 66

4.5.1. Présentation des résultats de l'analyse de référence 66

4.5.2. Exploration de l'incertitude 67

4.5.3. Analyses complémentaires 75

5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire 79
5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie 79
5.1.1. Choix structurant de l'analyse d'impact budgétaire 79
5.1.2. Méthode et hypothèses 80
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude 84
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire 84
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire 86

Table des annexes 93

Table des illustrations et des tableaux 103

Références bibliographiques 107

Abréviations et acronymes 109

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr
Haute Autorité de santé – Service communication 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) en association avec YERVOY (ipilimumab) 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 le traitement en 1re ligne des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 1er juin 2021 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 1100 patients en 2021.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur était : pour OPDIVO (nivolumab) de 405,02 € HT pour un flacon de 4 ml, de 1 012,56 € HT pour un flacon de 10 ml et de 2 430,14 € HT pour un flacon de 24ml ; et pour YERVOY (ipilimumab) de 2 870 € HT pour un flacon de 10 ml, et de 11 480 € HT pour un flacon de 40 ml (JORF n°0101 du 30 avril 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 (ASMR III) par rapport au pemetrexed associé aux sels de platine ;
- un RDCR de 222 582 €/QALY versus pemetrexed + sels de platine aux prix retenus dans la modélisation de : 405,02 € HT pour un flacon de 4 ml, 1 012,56 € HT pour un flacon de 10 ml, et 2 430,14 € HT pour un flacon de 24 ml pour OPDIVO (nivolumab) ; et de 2 870 € HT pour un flacon de 10 ml, et de 11 480 € HT pour un flacon de 40 ml pour YERVOY (ipilimumab);
- un impact budgétaire de [redacted] € millions d'euros sur cinq ans aux prix retenus dans la modélisation de : 405,02 € HT pour un flacon de 4 ml, 1 012,56 € HT pour un flacon de 10 ml, 2 430,14 € HT pour un flacon de 24ml pour OPDIVO (nivolumab) ; et de 2 870 € HT pour un flacon de 10 ml, et 11 480 € HT pour un flacon de 40 ml pour YERVOY (ipilimumab).

Le chiffre d'affaires prévisionnel de OPDIVO (nivolumab) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [redacted] € TTC sur la période correspondant à la 2e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

1.1.1.3. Autres indications et extensions à venir

Quatre études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication d'OPDIVO (nivolumab) dont une en association avec YERVOY (ipilimumab) dans le traitement du cancer bronchique non à petite cellule (CBNPC) :

- L'étude CA209816 de phase III, multicentrique randomisée, en ouvert évaluant l'association nivolumab + chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie dans le traitement néoadjuvant du CBNPC résécable.

- L'étude CA20973L de phase III, multicentrique randomisée, en ouvert évaluant nivolumab + chimio-radiothérapie suivi de nivolumab + ipilimumab ou nivolumab en monothérapie à la chimio-radiothérapie suivi de durvalumab dans le traitement du CBNPC de stade III non résécable.
- L'étude CA20977T de phase III, multicentrique randomisée, en ouvert évaluant l'association nivolumab+chimiothérapie et nivolumab en monothérapie par rapport à la chimiothérapie dans le traitement péri-adjuvant du CBNPC résécable.
- L'étude ANVIL de phase III, multicentrique randomisée, en ouvert évaluant l'association nivolumab + chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie dans le traitement adjuvant du CBNPC résécable.

1.1.1.4. Contribution d'association de patients ou d'usagers

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

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse de l'efficience est d'établir la frontière d'efficience dans l'indication qui fait l'objet de la demande de remboursement, c'est-à-dire dans le traitement de 1re ligne des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable, en considérant les principaux traitements actuellement utilisés en pratique courante.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de nivolumab en association à ipilimumab dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 5 réserves importantes et 8 mineures (*cf.* tableau de synthèse des réserves) portant sur les éléments suivants :

- La transposabilité de la population simulée à la population française de l'indication est non assurée notamment au regard de la non-comparabilité du score ECOG, du stade de la maladie et de l'âge des patients traités dans le cadre de l'ATU ;
- L'intégration de la survie sans progression de l'essai clinique CheckMate-743 repose sur un critère de jugement secondaire non hiérarchisé dans l'estimation des courbes de survie.
- La discussion n'est pas suffisamment approfondie concernant les potentiels modificateurs d'effet, et certaines caractéristiques des patients dans l'étude MAPS (retenue dans la méta-analyse) ne sont pas rapportées dans la littérature, ne permettant pas d'assurer la comparabilité entre ces deux populations. L'analyse de l'hétérogénéité quantitative fournie est quant à elle, limitée dans son interprétation ;
- La modélisation de la durée de traitement à travers une approche fondée sur les courbes de TTD, est favorable au traitement (en comparaison à une approche fondée sur la SSP + règles d'arrêts comme critère de substitution), conjuguée à une absence de discussion de la plausibilité clinique de la courbe de TTD synthétique développée pour le comparateur externe ;
- Il y a un manque de justification du choix des covariables retenues dans le modèle mixte à mesures répétées pour estimer les scores d'utilité par état de santé, et des choix alternatifs de covariables ne sont pas testés.

Les réserves mineures sont détaillées dans le tableau de synthèse des réserves.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué dans cette indication, sur un horizon temporel de 7 ans, et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, la frontière d'efficience est composée par l'association nivolumab + ipilimumab et par l'association pemetrexed + sels de platine, alors que l'association bevacizumab +

pemetrexed + sels de platine est dominée par extension par ces derniers. L'analyse de l'efficience de l'association nivolumab + ipilimumab par rapport à l'association pemetrexed + sels de platine a abouti à :

- Un différentiel des coûts totaux actualisés par patient de 73 427 €. Les coûts du bras nivolumab + ipilimumab proviennent à 82% du coût d'acquisition du traitement, et à 6 % des coûts d'administration ; pour le bras pemetrexed + sels de platine, les coûts d'acquisition et d'administration représentent respectivement 25% et 11% du coût total ;
- Un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 0,51 pour les années de vie gagnées (AVG) et de 0,33 pour les années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALYs) ;
- Un RDCR de l'association nivolumab + ipilimumab de 143 971 €/AVG et de 222 582 €/QALY par rapport à l'association pemetrexed + sels de platine.

La probabilité que l'association nivolumab + ipilimumab devienne la stratégie la plus coût-efficace à environ 80% est de 600 000 €/QALY.

Toutes choses égales par ailleurs, les analyses en scénario révèlent que :

- La composition de la frontière d'efficience est modifiée au travers de 5 scénarios :
  - Réduction de l'horizon temporel à 5 ans,
  - Choix de la fonction log-normale pour extrapoler la survie globale,
  - Choix de la fonction log-normale pour extrapoler la survie globale et la survie sans progression,
  - Diminution de l'effet des traitements à partir de 2 ans,
  - Estimation des durées de traitement à partir des courbes de survie sans progression et des règles d'arrêts spécifiques aux traitements.

  Dans ces scénarios, l'association bévacizumab + pemetrexed + sels de platine revient sur la frontière d'efficience, et le RDCR de nivolumab + ipilimumab est exprimé en comparaison à l'association bévacizumab + pemetrexed + sels de platine ;
- Des baisses du prix revendiqué de l'association nivolumab + ipilimumab de 20% et 30% conduisent à des diminutions du RDCR respectives de 21% (175 102 €/QALY) et 32% (151 362 €/QALY).

Des limites, notamment liées à la disponibilité des données cliniques des traitements prescrits dans l'indication, génèrent une incertitude structurelle dont l'impact sur les résultats de l'analyse demeure inconnu :

- Bien que le choix des comparateurs soit justifié, l'analyse couvre environ 80% de la prise en charge actuelle représentée par les deux traitements actuellement les plus prescrits, les comparateurs non couverts sont quant à eux représentés par de multiples options thérapeutiques faiblement prescrites ;
- L'association bévacizumab + pemetrexed + sels de platine est considérée pour l'ensemble de la population d'analyse, bien que non recommandée chez les patients âgés de ≥75 ans ; ce comparateur est dominé par extension dans l'analyse de référence.

Deux analyses complémentaires ont été réalisées selon le sous-type histologique, à savoir le sous-type non-épithélioïde et le sous-type épithélioïde, conduisant respectivement à des RDCR estimés de 89 932 €/QALY et 434 096 €/QALY pour l'association de nivolumab et ipilimumab par rapport à pemetrexed et sels de platine. Ces différences entre les analyses sont en partie expliquées par des différences d'efficacité relative entre les traitements selon le sous-type histologique.

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 en association à ipilimumab est acceptable, bien qu'elle soulève 1 réserve importante et 4 réserves mineures. La réserve importante porte sur :

- La modélisation de la durée de traitement à travers une approche fondée sur les courbes de *TTD*, favorable au traitement (en comparaison à une approche fondée sur la SSP + règles d'arrêts comme critère de substitution), conjuguée à une absence de discussion de la plausibilité clinique de la courbe de *TTD* synthétique développée pour le comparateur externe (en cohérence avec l'analyse de l'efficience).

Les réserves mineures sont détaillées dans le tableau de synthèse des réserves.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

L'impact budgétaire sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'introduction de nivolumab en association à ipilimumab, dans le traitement de 1re ligne des patients atteints d'un mésothéliome pleural non résécable, s'élève à [redacted] d'euros cumulés sur 5 ans. Dans cette indication, la population rejointe cumulée de l'association nivolumab + ipilimumab s'élève à [redacted] sur 5 ans pour une population cible de 5 807 patients.

Dans le scénario sans l'association nivolumab + ipilimumab, le coût total de prise en charge des patients est estimé à [redacted] d'euros sur 5 ans *versus* [redacted] d'euros sur 5 ans dans le scénario avec l'association nivolumab + ipilimumab, correspondant à une augmentation des coûts totaux de 201%.

Les principaux paramètres affectant l'impact budgétaire sont les parts de marché, l'approche considérée pour estimer les durées de traitement, et le prix de l'association :

- Une augmentation de [redacted] des parts de marché de l'association nivolumab + ipilimumab entraine une variation de l'impact budgétaire de +21% ;
- L'estimation des durées de traitement à partir des données de survie sans progression et des règles d'arrêts spécifiques entraine une variation de l'impact budgétaire de +18% ;
- Une diminution de 30% du prix de l'association nivolumab + ipilimumab entraine une variation de l'impact budgétaire de -33%.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- Sous les hypothèses retenues par l'industriel et sur un horizon temporel de 7 ans, la frontière d'efficience de l'analyse de référence est composée de l'association pemetrexed + sels de platine et de l'association nivolumab + ipilimumab. Cette dernière est associée à un RDCR de 143 971 €/AVG et de 222 582 €/QALY *versus* pemetrexed + sels de platine. L'association bévacizumab + pemetrexed + sels de platine est dominée selon le principe de la dominance généralisée.
- La composition de la frontière d'efficience est notamment sensible aux choix relatifs à la modélisation de la survie et de l'efficacité des traitements dans le temps (extrapolation de la survie globale, de la survie sans progression, et de l'effet du traitement sur ces dernières) et de la méthode d'estimation des durées de traitements.

- L'impact budgétaire lié à l'introduction de l'association nivolumab + ipilimumab dans l'indication évaluée s'élève à [redacted] d'euros cumulés sur 5 ans, soit une augmentation de 201 % des dépenses, pour un nombre de patients traités par l'association nivolumab + ipilimumab s'élevant à [redacted] sur 5 ans. Cet impact budgétaire est principalement porté par le poste d'acquisition des traitements qui augmente de 588% et qui représente 78% des dépenses totales.
- L'évaluation économique proposée couvre environ 80% de la prise en charge de l'indication étudiée, représentée par les deux traitements actuellement les plus prescrits.

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'efficience ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter :

- La durée de traitement de l'ensemble des comparateurs en pratique courante ;
- Les caractéristiques des patients traités en pratique courante.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Sous-population d'analyse Justification non convaincante de l'absence de conduite d'analyses en sous-populations selon l'âge des patients.	-		
Comparateur Considération de l'association bévacizumab + pemetrexed + sels de platine pour l'ensemble de la population, bien que ce dernier soit recommandé uniquement chez les patients âgés jusqu'à 75 ans.	-		
Modélisation			
Population simulée Transposabilité de la population simulée à la population française de l'indication non assurée notamment au regard de la non-comparabilité du score ECOG et du stade de la maladie et de l'âge des patients traités dans le cadre de l'ATU.		+	

Libellé de la réserve	-	+	++
Évènements intercurrents			
Intégration des EI de grade 1 et 2 fragile, compte-tenu de i) l'absence d'un seuil de sélection spécifique, ii) l'identification partielle des coûts de prise en charge associés.	-		
Estimation des courbes de survie			
– Intégration de la survie sans progression de l'essai clinique CheckMate-743, critère de jugement secondaire non hiérarchisé, dans l'estimation des courbes de survie.		+	
– Discussion non suffisamment approfondie sur les potentiels modificateurs d'effet, et certaines caractéristiques des patients dans l'étude MAPS ne sont pas rapportées dans la littérature, ne permettant pas d'assurer la comparabilité entre ces deux populations. L'analyse de l'hétérogénéité quantitative fournie est quant à elle, limitée dans son interprétation.		+	
– Absence de discussion sur la plausibilité clinique des modèles paramétriques utilisés dans l'extrapolation des données pour la stratégie de nivolumab + ipilimumab	-		
Estimation des évènements intercurrents			
– Absence de comparaison des proportions d'EI simulés *vs.* observés. En effet, le % d'EI simulés au regard de la méthode de sélection des EI dans la modélisation n'a pas été fourni, ce qui aurait permis d'appréhender dans quelle mesure le profil de tolérance des traitements sont reflétés dans le modèle.	-		
– Modélisation de la durée de traitement à travers une approche, fondée sur les courbes de *TTD*, favorable au traitement (en comparaison à une approche fondée sur la SSP + règles d'arrêts comme critère de substitution), conjuguée à une absence de discussion de la plausibilité clinique de la courbe de TTD synthétique développée pour le comparateur externe.		+	
– Absence de discussion et de conduite d'éventuelles analyses de sensibilité permettant d'apprécier l'impact sur les résultats de la mobilisation de durées des traitements ultérieurs issues de différentes sources.	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Manque de justification du choix des covariables retenues dans le modèle mixte à mesures répétées pour estimer les scores d'utilité par état de santé, et des choix alternatifs de covariables ne sont pas testés.		+	
Mesure et valorisation des coûts			
Transposabilité inconnue et non discutée de la fréquence du suivi médical (examens et actes) issue de l'essai pivot à la pratique en France.	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Absence de l'équation liant le RDCR au prix.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Population cible			
Absence d'actualisation de l'effectif de la population cible à l'initiation de l'analyse (cohorte 1 année 1) par le taux de croissance pourtant appliqué pour les cohortes suivantes (cohortes 2 à 5) de l'analyse.	-		
Modélisation			
Estimation des évènements intercurrents :			
Modélisation de la durée de traitement à travers une approche, fondée sur les courbes de TTD, favorable au traitement (en comparaison à une approche fondée sur la SSP + règles d'arrêts comme critère de substitution), conjuguée à une absence de discussion de la plausibilité clinique de la courbe de TTD synthétique développée pour le comparateur externe *(en cohérence avec l'analyse de l'efficience).*		+	

Libellé de la réserve	-	+	++
Absence de discussion et de conduite d'éventuelles analyses de sensibilité permettant d'apprécier l'impact sur les résultats de la mobilisation de durées de traitement issues de différentes sources (en cohérence avec l'analyse de l'efficience).	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Transposabilité inconnue et non discutée de la fréquence du suivi médical (examens et actes) issue de l'essai pivot à la pratique en France *(en cohérence avec l'analyse de l'efficience).*	-		
Analyse de sensibilité			
Intégration des données de SSP non décrite dans le cadre de l'analyse de sensibilité en scénario 4 (durées de traitement calquées sur les durées de SSP).	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif

Objet	Description
Traitement	OPDIVO (nivolumab) 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion YERVOY (ipilimumab) 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Laboratoire	Bristol Myers Squibb
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Extension d'inscription
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 01/06/2021 OPDIVO en association avec YERVOY dans le traitement de 1ère ligne des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable.
Indication demandée au remboursement	OPDIVO en association avec ipilimumab dans le traitement de 1ère ligne des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III (modérée) par rapport à la chimiothérapie à base de pemetrexed associé aux sels de platine
Statut particulier	-
ATU et accès précoce	ATU de cohorte depuis le 25/01/2021 (nombre de patients traités non rapporté). Accès précoce post-AMM en date du 23/09/2021 Indication : OPDIVO en association avec YERVOY, dans le traitement de 1ère ligne des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable
Prix publié au J.O.	OPDIVO – Coût pour un flacon de 4 ml : 413,53 € TTC (405,02 € HT) – Coût pour un flacon de 10 ml : 1 033,82 € TTC (1 012,56 € HT) – Coût pour un flacon de 24 ml : 2 481,18 € TTC (2 430,14 € HT) Coût de traitement annuel équivalent : 64 521,60 € TTC (supposant un poids moyen de 70 kg, et une durée maximale de traitement de 2 ans) YERVOY – Coût pour un flacon de 10 ml : 2 930,27 € TTC (2 870 € HT) – Coût pour un flacon de 40 ml : 11 721,08 € TTC (11 480 € HT) Coût de traitement annuel équivalent : 35 550,67 € TTC (supposant un poids moyen de 70 kg, et une durée maximale de traitement de 2 ans)
Population cible Dépense moyenne/patient Montants remboursables CA annuel	Population cible : 1100 patients. Dépense moyenne (pour un an de traitement pour des patients de 70 kg en moyenne) : – OPDIVO : 64 521,60 € TTC (durée maximale de traitement de 2 ans) – YERVOY : 35 550,67 € TTC (durée maximale de traitement de 2 ans) Montants remboursables annuels (toutes indications confondues) : – OPDIVO : Environ [redacted] d'euros TTC (CA TTC à 2 ans) – YERVOY : Environ [redacted] d'euros TTC
Prise en charge à l'étranger	Allemagne : non commercialisé dans l'indication

Objet	Description
	Espagne : non commercialisé dans l'indication Italie : non commercialisé dans l'indication Royaume-Uni : non commercialisé dans l'indication

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

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Nivolumab, principe actif d'OPDIVO, est un inhibiteur hautement spécifique du récepteur de contrôle immunitaire PD-1 (Programmed Death-1). Ce dernier est un régulateur clé de l'activité des cellules T et il a été démontré qu'il jouait un rôle important dans le contrôle de l'inhibition tumorale spécifique. Ipilimumab, principe actif de YERVOY est un régulateur de l'activité des cellules T. Ce dernier est un inhibiteur du point de contrôle immunitaire CTLA-4 qui bloque les signaux inhibiteurs des cellules T permettant d'augmenter l'attaque immunologique direct des cellules T contre les cellules tumorales.
Pathologie concernée	Mésothéliome pleural malin (MPM) non résécable.
Prise en charge thérapeutique	La stratégie thérapeutique de prise en charge du MPM non résécable fait l'objet de plusieurs recommandations : – Référentiels Auvergne Rhône-Alpes, mis à jour en mars 2020, recommandent comme chimiothérapie de référence en 1ère ligne l'association cisplatine et pemetrexed administrée toutes les 3 semaines (6 cycles) avec une supplémentation vitaminique B12 et B9. En cas de contre-indication au cisplatine, l'association carboplatine + pemetrexed administrée toutes les 3 semaines avec la même supplémentation vitaminique, peut être utilisée. • Chez les patients âgés de moins de 75 ans et en l'absence de contre-indication (hémoptysie supérieure à 2,5 mL, pathologies cardio-vasculaires, chirurgie lourde dans les 28 jours précédents, tumeur au contact des gros vaisseaux thoraciques), l'adjonction du bévacizumab à la chimiothérapie de référence à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines, suivie d'une maintenance par bévacizumab est également recommandée. • Chez les patients âgés, en mauvais état général, une monothérapie par chimiothérapie (pemetrexed ou gemcitabine) peut être proposée après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire. – Recommandations européennes de l'ERS/ESTS/EACTS/ESTRO, publiées en 2020, préconisent également l'utilisation d'une chimiothérapie basée sur l'association pemetrexed et sels de platine avec une supplémentation vitaminique B12 et B9. L'adjonction du bévacizumab à cette chimiothérapie est recommandée chez les patients aptes à recevoir un traitement à base de bévacizumab et cisplatine et chez lesquels l'obtention d'une résection macroscopique complète est impossible. – Recommandations américaines du NCCN mises à jour en décembre 2020 qui intègrent désormais l'association nivolumab et ipilimumab parmi les traitements de 1ère intention du mésothéliome pleural malin. En seconde ligne, aucun traitement ne dispose d'une AMM. Une chimiothérapie par le pemetrexed, la gemcitabine peut être envisagée. Cependant, une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour nivolumab en monothérapie et pour l'association de nivolumab et ipilimumab dans le traitement des patients atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable en 2ème ligne est en cours d'instruction.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	L'association nivolumab + ipilimumab est indiquée dans le traitement de 1re ligne des patients adultes atteints de mésothéliome pleural malin non résécable.

Essais cliniques en cours

Dans le dossier déposé auprès de la CEESP, l'industriel mentionne deux études en cours de développement dans le traitement du mésothéliome pleural non résécable en 1re ou 2e ligne.

Tableau 5 : Étude en cours de développement dans le traitement du mésothéliome pleural malin non résécable en 1re ou 2e ligne

Étude	Numéro ClinicalTrial.gov	Date de début d'étude	Date de fin d'étude	Phase	Population	Traitement évalué
PembROlizuMab Immunotherapy Versus Standard Chemotherapy for Advanced prE-treated Malignant Pleural Mesothelioma	NCT02991482	Décembre 2016	Décembre 2021	3	Mésothéliome pleural malin non résécable prétraité	Pembrolizumab
DuRvalumab With chEmotherapy as First Line treAtment in Advanced Pleural Mesothelioma (DREAM3R)	NCT04334759	Avril 2020	Décembre 2025	3	Mésothéliome pleural malin non résécable	Durvalumab

Dans le dossier déposé auprès de la CT, l'industriel déclare quatre études cliniques de phase III dans le cancer bronchique susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication de l'association dans les années à venir (cf. 1.1.1.3).

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

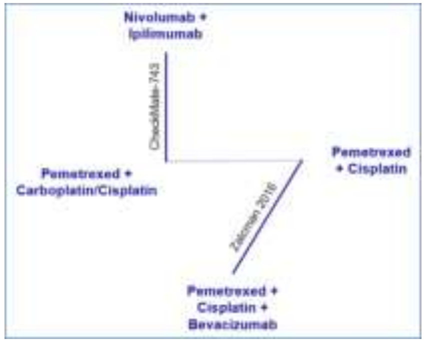
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Établir la frontière d'efficience pour les traitements de 1re ligne des patients adultes atteints mésothéliome pleural malin non résécable par rapport aux traitements actuellement utilisés dans la pratique courante, en considérant toutes les options thérapeutiques pertinentes	L'objectif de l'analyse de l'efficience est reformulé au regard de l'analyse critique développée relative au choix des comparateurs : « Établir la frontière d'efficience dans le traitement de la 1re ligne des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable, en considérant les principaux traitements actuellement utilisés en pratique courante ».	Aucune
Choix structurant		
Type d'analyse : analyse coût-utilité (ACE) + analyse coût-efficacité (ACU)	Conforme.	Aucune
Perspective : Système de santé	Conforme.	Aucune
Horizon temporel : « vie entière » censuré à 7 ans *Analyses de sensibilité : 5 ans (modification de la frontière d'efficience : 293 767 €/QALY vs. bévacizumab, pemetrexed et sels de platine), 10 ans (RDCR -17%)*	L'horizon temporel « vie entière » censuré à 7 ans est recevable au regard : – D'un âge médian au diagnostic des patients atteints d'un mésothéliome pleural d'environ 76 ans (Gramond et *al.*2021) ; – D'une survie à 5 ans d'environ 7% des patients atteints d'un mésothéliome pleural (InVS – Goldberg et al. 2012) ; – Des publications sur la survie globale à 7 ans des patients traités par la prise en charge standard : ~5% (Waterhouse et al. 2021), 3,4% (registre SEER), ~5% Remon et al. 2021, ~4% (Laaksonen et al. 2019) ; – Des taux de survie observés dans l'essai clinique CheckMate-743 (médiane de survie de 18,1 et 14,1 mois respectivement pour les bras nivolumab + ipilimumab et pemetrexed + sels de platine. – Des hypothèses retenues dans la modélisation (exposées ci-après).	Aucune
Actualisation : 2,5% *Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -6%), 4,5% (RDCR +5%)*	Conforme.	Aucune
Population d'analyse : patients atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable initiant une 1re ligne de traitement au stade métastatique.	**Population d'analyse** La population d'analyse correspond à l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Sous-population d'analyse : *Analyse complémentaire* – Sous-type histologique épithélioïde – Sous-type histologique non épithélioïde (sarcomatoïde ou sous-type mixte)	**Sous-population d'analyse** L'identification des sous-populations d'analyse selon le type histologique des patients a reposé sur l'observation de bénéfices de santé différents (notamment en matière de survie globale) au sein de ces sous-populations en comparaison à la chimiothérapie, et de la stratification de ce paramètre au protocole de l'essai pivot CheckMate-743. Ces analyses en sous-population par sous-type histologique sont pertinentes, mais en l'absence de données disponibles, il a été fait le choix de ne pas intégrer l'association bévacizumab + pemetrexed + sels de platine (cf. section options comparées). L'exploration des résultats d'efficacité de survie globale (SG) par sous-groupe (cf. Figure 2) suggère également une disparité des effets selon le niveau d'expressions PD-L1 (<1% ; ≥1%) et selon l'âge (<75 ; ≥75). – Statut d'expression PD-L1 : • Ce paramètre n'était pas un critère de stratification de l'essai pivot, et la recherche du statut PD-L1 n'est pas recommandée dans la prise en charge des patients de l'indication, et n'était renseigné que pour une minorité de patients. • L'absence d'analyse en sous population selon le niveau d'expression PD-L1 repose sur un argumentaire clinique et statistique convainquant. – Age : • Une absence de bénéfice est suggérée dans le sous-groupe des patients âgés de ≥75 ans (représentant 26% de l'effectif de l'essai clinique, et 32% de la population française en pratique courante de l'étude BMS transversale - France). • Conformément aux recommandations du guide méthodologique, la conduite d'analyse en sous-population selon l'âge à visée exploratoire aurait pu être proposée. • L'industriel a justifié que l'absence de stratification par l'âge et que la faiblesse de l'effectif du sous-groupe des patients ≥75 ans (n=157 patients) constituaient des limites fortes à la conduite d'analyse en sous population selon l'âge. • Cette justification n'est pas convaincante et aurait pu, a minima, intégrer une discussion sur la pertinence clinique de la distinction par âge, et ne permet pas d'explorer la variabilité de l'efficience selon l'âge	Mineure
Options comparées – Intervention évaluée : nivolumab + ipilimumab	L'identification des interventions comparées repose sur les recommandations de prise en charge françaises (référentiel Auvergne Rhône-Alpes, AURA	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Comparateurs : • pemetrexed + sels de platine (carboplatine ou cisplatine) • bévacizumab + pemetrexed + sels de platine (carboplatine ou cisplatine) *Analyse complémentaire* – *Sous-populations épithélioïde et non-épithélioïde* • *Intervention évaluée : nivolumab + ipilimumab* • *Comparateurs : pemetrexed + sels de platine*	2021). La sélection des interventions a été mise en regard avec l'observation de la pratique clinique courante dans la population de l'indication à travers une étude observationnelle transversale et rétrospective sur dossiers médicaux conduite par BMS notamment en France, et la disponibilité des données cliniques. – L'association pemetrexed + sels de platine (recommandée en 1re ligne) est reçue par une majorité des patients (71,3%), et des données cliniques sont disponibles ; – L'association bévacizumab + pemetrexed + sels de platine (7,3 %) est la deuxième association la plus prescrite, suivie par carboplatine et gemcitabine (5,3%), et pemetrexed en monothérapie (5,3%). L'association bévacizumab + pemetrexed + sels de platine est recommandée chez les patients jusqu'à 75 ans, en l'absence de contre-indication, des données cliniques sont disponibles : essai clinique MAPS, de phase III randomisé, contrôlé, conduit sur une population âgée de 18 à 75 ans. – D'autres associations d'agents chimiothérapiques, recommandés ou non, sont identifiées et sont prescrites chez moins de 3% des patients. – La synthèse de l'identification et de la sélection des options thérapeutiques est présentée en complément (Tableau 12). L'ensemble des options dont le taux d'utilisation était inférieur ou égal à 5,3% n'ont pas été retenues, notamment faute de données cliniques disponibles. L'impact attendu sur les résultats a été jugé faible par l'industriel compte-tenu du financement intra-GHS de ces traitements. Toutefois, la faible prescription et le financement intra-GHS ne constituent pas à eux seuls des arguments suffisants pour exclure des options thérapeutiques. ➔ Le choix des options retenues et exclues dans le modèle est justifié. Les stratégies comparées retenues ne couvrent pas complètement le périmètre de la prise en charge relative à l'indication évaluée en France, dans la mesure où environ 80% de la prise en charge est couverte. ➔ Par ailleurs, l'association bévacizumab + pemetrexed + sels de platine a été considérée pour les patients ≥75 ans, bien que non recommandée dans chez ces derniers.	Mineure
Modélisation		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Population simulée : les caractéristiques à l'entrée du modèle correspondent à la population de l'essai clinique de l'essai pivot CheckMate-743 ; âge médian : 69 ans ; proportion des hommes : 82 % ; poids : 72,75 kg ; surface corporelle : 1,82 m2, Analyse de la représentativité : à partir de l'étude française BMS transversale (n=356, résultats non publiés) et des données de l'ATU de cohorte (n=181). *Analyse de référence* Certaines des caractéristiques des patients issus de CheckMate-743 sont comparables à celles des études (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) : – Sexe (hommes) : 77,2 % (CheckMate-743) vs. 82% (étude BMS transversale) vs. 80 % (ATUc) – Poids : 73 kg (CheckMate-743) vs. 70 kg (étude BMS transversale) vs. 73 kg (ATUc) – Statut histologique (épithélioïde/non-épithélioïde/inconnu) : 76%/24%/NA (CheckMate-743) vs. 63%/34%/3% (étude BMS transversale) vs. 71%/28%/0% (ATUc) *Analyse complémentaire :* Caractéristiques similaires à celle de la population totale.	Certaines des caractéristiques de la population simulée ne sont pas complètement transposables à celles de sources de données constituées de patients français (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) : – Score ECOG (0/1/2/3/4/inconnu) : 40,0% /59,8% /0,2% /NA /NA /NA (CheckMate-743) vs. 5,1% /47,5% /37,6% /7,6% /0,8% /1,4% (étude BMS transversale) vs. 38,1% /61,9% /NA /NA /NA /NA (ATUc) – Stade de la maladie (I/II/III/IV/non rapporté) : 76%/24%/NA (CheckMate-743) vs. 63%/34%/3% (étude BMS transversale) vs. 71%/28%/0% (ATUc). – Âge médian : 69 ans (CheckMate-743) vs. 70 ans (étude BMS transversale) vs. 75 ans (ATUc) L'âge médian est considéré dans la modélisation bien qu'il soit courant de considérer l'âge moyen pour simuler la population. Il n'est toutefois pas attendu d'impact de ce choix sur les résultats du modèle : l'âge étant dans le modèle utilisé pour borner la mortalité spécifique par celle de la population générale. ➔ La représentativité de la population simulée par rapport à celle de la population française de l'indication, au regard du score ECOG et du stade de la maladie, n'est pas assurée. Par ailleurs, dans l'ATU de cohorte, les patients traités sont plus âgés que ceux de l'essai clinique CheckMate-743 et de l'étude observationnelle transversale, en parallèle, l'analyse selon les groupes d'âge suggère une absence de bénéfice clinique chez les plus de 75 ans.	Importante
Modèle : Modèle de cohorte de survie partitionnée **États du modèle** : 3 états – « Survie sans progression » (SSP) ; – « Survie post-progression » (SPP) ; – Décès.	Le choix d'un modèle de cohorte de survie partitionnée et de ses états est adapté à la simulation d'une 1ère ligne de traitement et à leur impact sur la survie globale, à l'histoire naturelle de la maladie et à la maturité des données cliniques (survie sans progression : 72% et 70%, et survie globale 66% et 72,5% ont été observés respectivement pour les bras nivolumab + ipilimumab et chimiothérapie). Toutefois, les patients dont la maladie progresse peuvent recevoir un traitement de 2ème ligne (42,5% des patients de l'essai CheckMate-743), cette structure de modèle permet uniquement de simuler l'effet spécifique des traitements administrés au cours des essais cliniques sur la survie globale.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Événements intercurrents • **Effets indésirables** : – *Sélection* : • EI toutes causes de grade 1, 2, 3 et 4 observés dans les essais cliniques CheckMate-743 (nivolumab+ipilimumab et pemetrexed + sels de platine) et MAPS (bévacizumab + pemetrexed + sels de platine) survenant chez au moins 1% des patients. – *Intégration* : • Impact sur l'utilité et les coûts pour les EI de grade 3 et 4 et impact uniquement sur les coûts pour les EI de grade 1 et 2 ; • prise en compte des EI uniquement au 1er cycle de la modélisation. – Uniquement EI des traitements de 1re ligne pris en compte. • **Arrêts de traitement :** – Arrêts observés dans l'essai clinique CheckMate-743, c.-à-d. la progression, la survenue d'un EI, le retrait de consentement, non observance, durée maximale de 2 ans atteinte (nivolumab + ipilimumab), complétion des 6 cycles de traitement (chimiothérapie), – bévacizumab + pemetrexed + sels de platine : construction d'une courbe synthétique de *TTD* (voir méthode d'estimation des évènements intercurrents) • **Traitements post-progression :** – Après progression de la maladie, les patients peuvent recevoir un traitement ultérieur. Traitements observés dans l'essai clinique CheckMate-743 et exclusion des traitements ultérieurs administrés dans le cadre d'essais cliniques ou non disponibles en France. Prise en compte des coûts uniquement en fonction du type de traitement reçu en pré-progression. Intégration des coûts moyens totaux durant un unique cycle (*one-off cost*).	Les évènements intercurrents considérés dans le modèle sont standards en oncologie. • **Évènements indésirables** – La différenciation de l'impact des EI selon leur sévérité (sur l'utilité et les coûts pour les grades 3 et 4, et sur les coûts uniquement pour les grades 1 et 2), est argumentée par leur sévérité attendue et par la disponibilité de données dans la littérature. – Toutefois, l'intégration des EI de grades 1 et 2 est fragile, compte-tenu de : • L'absence de seuil spécifique de règle de sélection des EI de grade 1 et 2, et de validation à travers une comparaison EI modélisés vs observés (*cf.* analyse critique des évènements intercurrents) ; • L'identification partielle de coûts de prise en charge des EI (*cf.* analyse critique de l'estimation des coûts). – L'intégration des EI au 1er cycle de la modélisation a été justifiée sur la base du délai médian de survenue des EI liés à l'association nivolumab + ipilimumab dans l'essai pivot, entre 2 semaines et 10 mois, soit au cours de la 1ère année de modélisation. Toutefois en l'absence de ces données pour les comparateurs, ce choix n'a pu être testé. Son impact sur les résultats n'est donc pas connu, bien qu'il devrait être limité. • **Traitements post-progression** Compte-tenu du choix de la structure du modèle, et de ses limites inhérentes, notamment l'impossibilité de simuler l'effet spécifique de traitements autres que ceux administrés au cours des essais cliniques, une analyse de sensibilité en scénario sans l'évènement traitements post-progression aurait pu être proposée.	Mineure
Gestion de la dimension temporelle *Durée de simulation* : 7 ans *Cycles* : 1 semaine, avec correction de demi-cycle **Hypothèses d'extrapolation** : *Analyse de référence* – Extrapolation des données de survie (SSP et SG) issues d'une méta-analyse en réseau par ajustement d'une fonction paramétrique au-delà du suivi de l'essai ; – L'effet traitement relatif est supposé maintenu dans le temps ;	– Le choix de la durée de simulation et du cycle du modèle sont acceptables. – Les hypothèses d'extrapolation de la SSP et SG sont présentées. L'hypothèse d'un effet de traitement relatif supposé maintenu dans le temps est une hypothèse forte. Toutefois, l'horizon temporel retenu, la présentation des données de l'essai CkeckMate-743 avec un suivi supplémentaire d'un an et les analyses de sensibilité proposées permettent de limiter l'incertitude autour de cette hypothèse.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Les scores d'utilité sont invariants dans le temps. *Analyse complémentaire* : hypothèses similaires *Analyses de sensibilité : Diminution de l'effet traitement à 2 ans (modification de la frontière d'efficience : 246 405 €/QALY vs. Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine), Arrêt de l'effet traitement à 4 ans (RDCR +2%) ; Diminution de l'effet traitement à 4 ans (RDCR +1%)*		
Méthodes d'estimation des courbes de survie *Sources de données* : *analyse de référence* • Essai clinique CheckMate-743, étude pivot de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert et groupes parallèles comparant le nivolumab + ipilimumab au pemetrexed + sels de platine ; en 1re ligne des patients âgés de 18 à 75 ans atteins d'un mésothéliome pleural malin avancé. • Comparaison indirecte de type méta-analyse en réseau (MAR) afin d'intégrer le comparateur externe bévacizumab ; le réseau simplifié avec les trois comparateurs inclus est présenté ci-dessous :  • Étude MAPS (Zalcman *et.al* 2016) : étude de phase III, contrôlée, randomisée, multicentrique en ouvert comparant bévacizumab+pemetrexed+sels de platine à pemetrexed+cisplatine ; en 1re ligne des patients âgés de 18 à 75 ans atteins d'un mésothéliome pleural malin avancé. *Méthodes : analyse de référence* • SSP : l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée dans l'essai clinique CheckMate-743 - Méta-analyse en réseau à risque non proportionnel : méthode de Ouwens et extrapolation des données de la MAR à l'aide d'une distribution log-logistique	• **Source des données** – Dans l'essai clinique CheckMate-743, le critère de jugement sur la survie sans progression était un critère de jugement secondaire et les résultats associés sont exploratoires en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque α. • **Méta-analyse en réseau** – Le recours à une méta-analyse en réseau ne reposant pas sur un *Hazard Ratio* constant est proposé. Ce choix est justifié par le rejet de l'hypothèse de proportionnalité des risques. Ainsi, pour estimer l'efficacité relative des traitements, la méthode de Ouwens, modélisant des fonctions paramétriques pour évaluer la survie sans progression et la survie globale a été retenue. – Analyse qualitative de l'hétérogénéité : les caractéristiques des patients dans l'étude MAPS : les données sur les stades de la maladie ne sont pas rapportées, ne permettant pas de vérifier la comparabilité entre les deux populations, de l'essai clinique CheckMate-743 et de l'étude MAPS. La discussion sur l'évaluation de l'inclusion des facteurs modificateurs de l'effet traitement est limitée. Il manque une discussion approfondie sur les potentiels modificateurs d'effet, se traduisant par une incertitude sur l'estimation des effets de traitements, qui demeure fragile. L'industriel précise qu'une méta-régression n'était pas envisageable en raison du trop petit nombre d'essais (2 essais cliniques). Concernant le risque de biais des études retenues, l'industriel souligne l'une des principales limites des études : l'absence de double aveugle dans les études MAPS et CheckMate-743. L'industriel présente les résultats de l'évaluation de l'hétérogénéité sur l'ensemble du réseau de la MAR. La portée de l'analyse quantitative de l'hétérogénéité présentée est limitée par la disponibilité d'une seule étude pour la	Importante Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve

- SG : l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée dans l'essai clinique CheckMate-743
  - Méta-analyse en réseau à risque non proportionnel : méthode de Ouwens et extrapolation des données de la MAR à l'aide d'une distribution log-logistique

Tableau 6. Proportions de patients en survie et en survie sans progression prédites par le modèle log-logistique

Temps		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Nivolumab et ipilimumab	SG	65,8%	40,6%	27,2%	19,6%	14,9%
	SSP	30,8%	14,7%	9,0%	6,3%	4,7%
Pemetrexed et Cisplatin/ Carboplatin	SG	57,9%	28,9%	16,6%	10,8%	7,5%
	SSP	26,3%	6,8%	2,8%	1,5%	0,9%
Bévacizumab, Pemetrexed et Cisplatin	SG	62,0%	35,1%	22,2%	15,4%	11,4%
	SSP	42,5%	17,0%	8,9%	5,5%	3,8%

Analyse complémentaire :

- SSP : extrapolation indépendante des deux bras dans les deux sous-populations épithélioïde et non épithélioïde
- SG : extrapolation indépendante des deux bras dans les deux sous-populations épithélioïde et non épithélioïde

Analyse complémentaire : seuls les traitements de l'essai clinique CheckMate-743 sont considérées, en l'absence de données cliniques disponibles pour le troisième comparateur.

Analyses de sensibilité : SSP : distribution Log-logistique et SG : distribution Log-normal (modification de la frontière d'efficience : 228 218 €/QALY vs bévacizumab + pemetrexed + sels de platine) ; SSP : distribution Log-normal et SG : distribution Log-

comparaison des traitements (méta-analyse sur le réseau réduit comprenant uniquement l'essai clinique CheckMate-743 et l'étude MAPS).

– L'utilisation du bras nivolumab + ipilimumab comme traitement de référence n'est pas expliqué par les auteurs. La présentation des courbes représentant l'évolution dans le temps des HR issus de la méta-analyse accompagnées des IC95% traduisent la forte incertitude quant à l'effet relatif entre les traitements.

Extrapolations

– L'industriel explique avoir suivi l'algorithme de Latimer pour sélectionner les distributions paramétriques les plus adaptées.
  - Ajustement statistique : deux distributions paramétriques sont envisagées (log-normale ou log-logistique) sur la base du critère d'ajustement statistique *DIC*.
  - Validation et plausibilité clinique :
    - La plausibilité clinique des modèles paramétriques envisagés et finalement retenus n'est pas suffisamment discutée.
      Le choix de la distribution paramétrique repose sur l'ajustement statistique, et retient la loi paramétrique la moins conservatrice. Certaines des analyses de sensibilité testant le choix des distributions alternatif modifient la frontière d'efficience.
    - L'argument de l'industriel selon lequel les extrapolations ont été validées par les données de littérature disponibles est limité. La section validation externe du modèle présente des comparaisons de données de survie avec des données externes pour le bras chimiothérapie. Il aurait pu être proposé *a minima* une discussion sur la plausibilité clinique des modèles paramétriques utilisés pour le bras étudié puisqu'aucune donnée de la littérature mobilisée dans la validation externe ne porte sur le bras nivolumab+ipilimumab sur le long terme. Il n'y a pas eu de validation externe sur la base de l'avis d'expert.

– Selon l'analyse avec suivi supplémentaire de l'essai clinique CheckMate-743 fournie, la proportion de patients en survie globale à 3 ans semble légèrement sur-estimée pour le bras nivolumab+ipilimumab et légèrement sous-estimée pour la survie sans progression.

Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
logistique (RDCR+2%) ; SSP : distribution Log-normal et SG : distribution Log-normal (modification de la frontière d'efficience : 234 740€/QALY vs bévacizumab + pemetrexed + sels de platine).		
Méthodes d'estimation des événements intercurrents • **Effets indésirables** : - EI de grade 3 et 4 : sélection sur la fréquence (>1%) dans l'essai clinique CheckMate-743 et l'étude MAPS des EI toutes causes de grades 3/4 (cf. Tableau 21). - EI de grade 1 et 2 : sélection des EI préalablement sélectionnés à travers le critère de sélection des EI de grade 3 et 4 (cf. Tableau 21). • **Durée de traitement** : – Traitements de l'essai pivot (nivolumab + ipilimumab et pemetrexed + sels de platine) : recours aux courbes de Kaplan Meier des *TTD* (CheckMate-743) Comparateur externe (bévacizumab + pemetrexed + sels de platine) : synthétisation d'une courbe de *TTD* à partir du taux hebdomadaire de progression de la maladie et d'arrêts pour d'autres raisons (cf. section 4.2.3.2, étude MAPS)	• **Évènements indésirables** Les proportions d'EI simulés, de grades 1/2, et de grades 3/4 respectivement, en comparaison aux proportions des EI observés dans les bras des essais n'ont pas été calculées et présentées bien que cela fut demandé en échange technique. L'impact du seuil d'incidence de sélection des EI n'est donc pas connu. En particulier, la méthode de sélection des EI de grade 1 et 2 – dont la considération dans ce type de modélisation n'est pas courante et reste bienvenue – n'est pas discutée, et est questionnable. Cette méthode de sélection des EI de grades 1 et 2, conduit (analyse conduite par le SEM) à des augmentations respectives de 9%, 26% et 53% des coûts totaux de prises en charge des évènements indésirables de nivolumab + ipilimumab, pemetrexed + sels de platine, et bévacizumab + pemetrexed + sels de platine, en comparaison à une considération uniquement des EI de grade 3 et 4. • **Durée de traitement** L'approche mise en œuvre en analyse de référence se fondant sur les courbes de TTD des essais cliniques a été préférée par l'industriel car les données de TTD de l'essai pivot sont matures, et le recours à ces données permettrait de mieux modéliser les durées de traitement et leur règle d'arrêt spécifiques. L'absence de courbe de TTD publiée pour le comparateur externe conduit à développer une courbe de TTD synthétique dont la plausibilité et la validité clinique n'ont pas été discutées par l'industriel. Cette approche apparait être favorable au traitement expérimental, dans la mesure où le scénario proposant en approche alternative la SSP comme critère de substitution (avec application des règles d'arrêts spécifiques aux traitements) modifie la frontière d'efficience et bévacizumab + pemetrexed + sels de platine n'est plus dominé par extension.	Mineure Importante

Tableau 7. Proportions de patients recevant un traitement en SSP dans le modèle

Temps (mois)	3	6	12	24	48	60
Courbe de KM de TTD Nivolumab et ipilimumab	67,33%	48,00%	24,00%	2,69%	0%	0%
Courbe de KM de TTD Pemetrexed et sels de platine	68,66%	0%	0%	0%	0%	0%
Courbe extrapolée de TTD Bévacizumab, Pemetrexed et sels de platine	88,42%	69,24%	38,25%	13,36%	3,36%	0%

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Analyse de sensibilité : jusqu'à progression avec règles d'arrêt (modification de la frontière d'efficience : 286 938 €/QALY vs. bévacizumab, pemetrexed et sels de platine), • **Traitements en post-progressions** : Proportion des patients traités en SPP (cf. Tableau 22**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) : à partir de l'essai clinique CheckMate-743 ; – Distribution des traitements (cf.Tableau 22) : à partir de l'essai clinique CheckMate-743. Hypothèse d'une distribution identique pour le bras bévacizumab + pemetrexed + sels de platine au bras pemetrexed + sels de platine ; – Durée de traitement (cf.Tableau 24) : durée moyenne des traitements en 2ème ligne et plus rapportées dans les publications de l'étude MAPS-2 (nivolumab) et Waterhouse et *al. (autres traitements)* . *Analyse de sensibilité : proportions de patients recevant un traitement ultérieur et distribution des traitements issues de l'étude BMS française transversale (RDCR +2%)*	• **Traitement en post-progressions** Les données (proportions de patients recevant des traitements ultérieurs, et distribution de ces derniers) des sources considérées en analyse de référence et en analyse de sensibilité en scénario et les hypothèses associées sont présentées. La plausibilité de l'hypothèse d'une distribution identique pour le bras bévacizumab pemetrexed + sels de platine au bras pemetrexed + sels de platine n'est pas discutée. Les durées de traitement sont dérivées de deux sources différentes. – La durée médiane de traitement de nivolumab issue de MAPS-2 (3 mois) n'est pas comparée à celles de l'ensemble des traitements (dont immunothérapies) de l'étude de Waterhouse (1,6 mois en 2ème ligne et 1,7 mois en 3ème ligne). L'impact sur les coûts des traitements ultérieurs des stratégies aurait pu a minima être discuté, et une éventuelle analyse de sensibilité en scénario développée, ne faisant pas varier conjointement les durées des traitements.	Mineure
Validation		
Validation interne : comparaison des données extrapolées de la méta-analyse pour nivolumab + ipilimumab et pemetrexed + sels de platine retenues dans la modélisation aux données extrapolées directement à partir de l'essai clinique CheckMate-743 ; **Validation externe** : comparaison des données de survie modélisées aux données du registre américain SEER et d'autres sources de la littérature : Waterhouse et *al.* 2021, Goldberg et *al*. 2012, Remon et *al.* 2020, Laaksonen et *al* .2019 ; **Validation croisée** : comparaison des résultats du modèle à une évaluation du NICE en 2007 non réalisable.	• **Validation interne** – Les exercices de validation technique et interne sont clairement présentés. Les données de survie extrapolées de la méta-analyse (pour les bras nivolumab + ipilimumab et pemetrexed + sels de platine) sont cohérentes avec les extrapolations paramétriques directes des données de l'essai clinique CheckMate-743. • **Validation externe** – Pour le bras nivolumab+ipilimumab, la pertinence de la validation externe des données de survie à long terme de l'efficacité est limitée, du fait de ce nouveau traitement. Toutefois, les taux de survie de l'essai clinique CheckMate-743 avec un suivi supplémentaire (gel de base du 5 mai 2021) montrent une légère surestimation de la survie globale extrapolée du bras nivolumab+ipilimumab. Pour le bras chimiothérapie, les estimations de la survie globale sont cohérentes avec celles observées en vie réelle. Il aurait pu être utile de mettre en regard les données du modèle avec celles du registre SEER avant 5 ans. • **Validation croisée** – En ce qui concerne la validation croisée des modèles, cette dernière n'est pas informative.	Aucune

<table>
<tr><th>Évaluation déposée par l'industriel</th><th>Analyse critique SEM</th><th>Réserve</th></tr>
<tr><td colspan="3">Estimation de l'utilité</td></tr>
<tr><td>

Sources de données :

Recueil de données au cours de l'essai clinique CheckMate-743 via le questionnaire EQ-5D-3L. Valorisation sur matrice française. Application de scores de désutilité sur les EI issus de publications de la littérature (cf. Les désutilités issues de la littérature et associées aux événements indésirables sont présentées.

Tableau 26)

Méthode d'estimation des scores d'utilité :

– Un modèle mixte à mesures répétées a été utilisé dont les variables d'ajustement étaient le score d'utilité à *baseline*, l'histologie et le genre ;
– Application de scores d'utilité moyen selon les états de santé et indépendants des traitements.

Scores d'utilité introduits dans le modèle

Etat de santé	Utilité
SSP (IC95%)	0,716 (0,697-0,735)
SPP (IC95%)	0,580 (0,558-0,602)

Analyse complémentaire : approche similaire

Analyses de sensibilité : score d'utilité spécifique « du temps avant décès » (RDCR -19%) ; scores d'utilités dépendantes du traitement (RDCR -15%).

</td><td>

– Les sources de données sur les utilités et leur valorisation sont présentées. L'industriel ne détaille pas pourquoi le questionnaire EQ-5D-5L n'a pas été administré pour le recueil de la qualité de vie.
– Dans l'analyse de référence, le recours à un modèle mixte à mesures répétées pour estimer les scores d'utilité est justifié. Toutefois,
  • le choix des covariables incluses dans le modèle n'est pas justifié. Il est à noter que l'âge n'est pas retenu comme covariable.
  • un modèle mixte avec des choix alternatifs de covariables n'est pas proposé. L'impact du choix des covariables sur l'estimation des scores d'utilité n'est pas connu, ce qui entraîne de l'incertitude autour des scores d'utilité intégrés dans la modélisation
  • l'annexe fournie rapporte l'estimation des scores d'utilité selon les pondérations anglaises uniquement. L'absence des données brutes des scores d'utilité (avec les pondérations françaises) ne permet pas d'apprécier l'incertitude autour de l'estimation des scores d'utilité.

– Le taux de réponses au questionnaire EQ-5D-3L est élevé à l'inclusion (92,7% pour nivolumab + ipilimumab et 86,4% pour pemetrexed + sels de platine). Toutefois, les taux de réponse au questionnaire au cours du temps ne sont pas présentés par état de santé. Les données manquantes ne sont pas discutées par l'industriel dans le rapport technique. Néanmoins, l'ampleur des données manquantes semble marginale puisque
  • il est fait l'hypothèse que les données manquantes suivent un processus aléatoire ;
  • une faible proportion de données manquantes est observée et qui est comparable entre les deux bras de traitement ;
– Les estimations des désutilités liées aux EI sont issues de publications anciennes, dont les populations sont différentes de celle de l'essai clinique. L'industriel précise qu'aucune valeur de désutilité n'a été identifiée dans l'essai clinique CheckMate-743 sans plus d'explication.

</td><td>Importante</td></tr>
<tr><td colspan="3">Estimation des coûts</td></tr>
<tr><td>

Coûts d'acquisition : d'après RCP, la base des médicaments et étude MAPS, pas de partage des reliquats.

</td><td>

Les postes de coûts sont présentés, et la mesure et la valorisation de ces derniers sont décrites. Les éléments suivants questionnent.

– Coûts d'acquisition : les coûts unitaires associés aux présentations du pemetrexed (100mg et 500mg) n'ont pas été retrouvés. Les faibles écarts

</td><td></td></tr>
</table>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Coût d'administration : administration intraveineuse GHM 28Z07Z. Valorisation via ENCC2018. **Suivi médical** : examens biologiques et radiologiques, et consultations médecin généraliste, consultations spécialistes (identifications des postes à partir du guide de parcours de soins des patients atteints d'un mésothéliome pleural malin de la HAS et de l'Inca (Juillet 2013). Fréquences issues de l'essai clinique CheckMate-743. Valorisation via tarif CCAM et TNB et Ameli. **Prise en charge des événements indésirables** : valorisation via ENCC 2018 avec répartition séjours publics/privé PMSI 2019 (grades 3 et 4) et l'étude Mickisch et *al.* 2010 (grades 1 et 2). **Transport sanitaire :** valorisation via rapport de l'IGAS de 2016 **Coûts des traitements ultérieurs** : d'après RCP, et la base des médicaments et étude MAPS. **Soins de fin de vie** : valorisés via ENCC 2018. Répartition des lieux de décès issues de Poulalhon C. et al. (2017) Estimation des coûts mobilisés dans le modèle est détaillée et présentation des coûts unitaires dans le Complément C à la section 4.4.	observés ne sont pas de nature à impacter les résultats, mais sont toutefois en faveur de l'intervention évaluée. – Suivi médical : en l'absence de données françaises, les fréquences des examens et actes sont issues du protocole de l'essai pivot, leur transposabilité en pratique courante française est inconnue et n'a pas été discutée. – Prise en charge des évènements indésirables : • Grades 3 et 4 : la valorisation des séjours hospitaliers, à partir de l'étude nationale des coûts n'a pas été discutée au regard de certains taux de sondage faibles (inférieurs à 20%), l'impact d'une valorisation par les tarifs des séjours concernés est inconnu. • Grades 1 et 2 : l'absence d'identification de coût associé à la prise charge d'un EI donné, a conduit *in fine* à ne pas considérer 12 des 29 EI de grade 1 et 2 sélectionnés dans la modélisation.	Mineure
Analyse de l'incertitude		
Analyses de sensibilité déterministe testant l'impact de la variabilité des paramètres : – Variabilités des paramètres (bornes basses et hautes : IC95% ou -/+20 %) liées aux caractéristiques des patients (poids, surface corporelle), taux d'actualisation, durée des traitements ultérieurs, scores d'utilité, et coûts **Analyses de sensibilité déterministes en scénarios** – *Choix structurant* : horizon temporel, taux d'actualisation ; – *Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation* : hypothèse du maintien de l'effet traitement, hypothèses d'extrapolation (loi de distribution pour l'extrapolation de la SSP et SG), sources d'estimation des scores d'utilité, durée de traitement et traitements ultérieurs. 17 analyses de sensibilité en scénario ont été réalisées, intégrant des analyses sur le prix. **Analyse de sensibilité probabiliste** : fondée sur 1 000 itérations portant sur les variables d'efficacité, de tolérance, d'utilité, et de coûts.	La description des analyses de sensibilité déterministe et probabiliste est claire. L'équation liant le RDCR au prix n'a pas été fournie dans le dossier (rapport technique et modèle).	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• *Variables d'efficacité :* – Distribution des données de SG : distribution normale multivariée avec utilisation du *CODA* – Distribution des données de SSP : distribution normale multivariée avec utilisation du *CODA* • *Variables de tolérance :* – Fréquence des EI : loi de distribution béta – Durée des EI : loi de distribution gamma • *Variables d'utilité :* – Utilités en SSP et SPP : loi de distribution béta – Désutilités liées aux EI : loi de distribution gamma • *Variables de coût :* – Coût d'administration, de suivi en SSP et SPP, de fin de vie et des EI : loi de distribution Gamma		

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

Résultats de l'analyse de référence

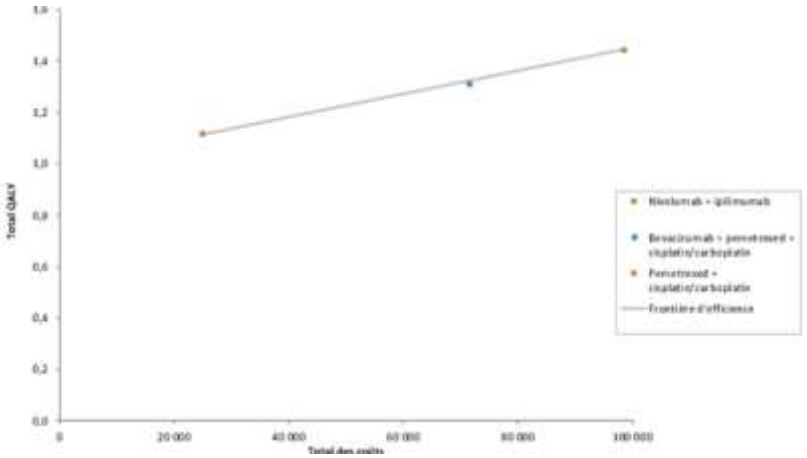
Résultats actualisés de l'analyse de référence

Pour un horizon temporel de 7 ans, le RDCR estimé de nivolumab + ipilimumab est de 222 582 €/QALY par rapport à pemetrexed + sels de platine.

Interventions	Coûts totaux	AV	QALY	RDCR €/AVG	RDCR €/QALY
Pemetrexed et sels de platine	24 970 €	1,730	1,114	-	-
Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	71 361 €	1,995	1,315	Dominé par extension	Dominé par extension
Nivolumab et ipilimumab	98 397 €	2,240	1,444	143 971 €/AVG	

Frontière d'efficience de l'analyse de référence

La frontière d'efficience est constituée des traitements pemetrexed + sels de platine et nivolumab + ipilimumab. L'association bévacizumab, pemetrexed et sels de platine est dominée par extension.



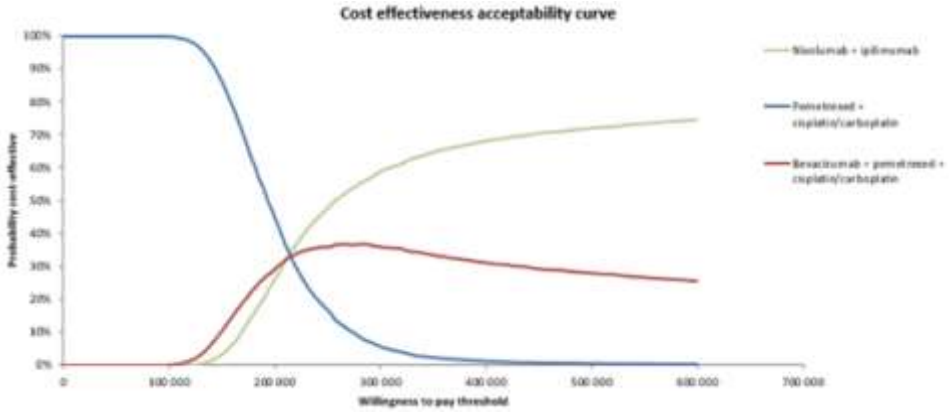
Analyse probabiliste associée

Résultats de l'analyse probabiliste

Interventions	Coûts	AV	QALY	RDCR €/AVG	RDCR €/QALY
Pemetrexed et sels de platine	23 275 €	1,731	1,116	-	-
Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	70 121 €	1,996	1,317	Dominé par extension	Dominé par extension
Nivolumab et ipilimumab	97 375 €	2,238	1,445	146 103 €/AVG vs. pemetrexed + sels de platine	225 626 €/QALY vs. pemetrexed + sels de platine

La probabilité de 50% et d'environ 80% pour l'association nivolumab + ipilimumab d'être coût-efficace sont atteintes pour une disposition à payer respectivement de 256 000 €/QALY et 600 000 €/QALY.

Courbe d'acceptabilité multi-options



Résultats par sous-populations

Résultats de la sous-population non épithélioïde

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR €/AVG	RDCR €/QALY
Pemetrexed et sels de platine	23 332 €	1,054	0,687	-	-
Nivolumab et ipilimumab	95 392 €	2,256	1,488	59 922 €/AVG vs. pemetrexed et sels de platine	89 932 €/QALY vs. pemetrexed et sels de platine

Résultats de la sous-population épithélioïde

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR €/AVG	RDCR €/QALY
Pemetrexed et sels de platine	25 444 €	2,203	1,407	-	-
Nivolumab et ipilimumab	99 226 €	1,927	1,237	266 608 €/AVG vs. Pemetrexed et sels de platine	434 096 €/QALY vs. Pemetrexed et sels de platine

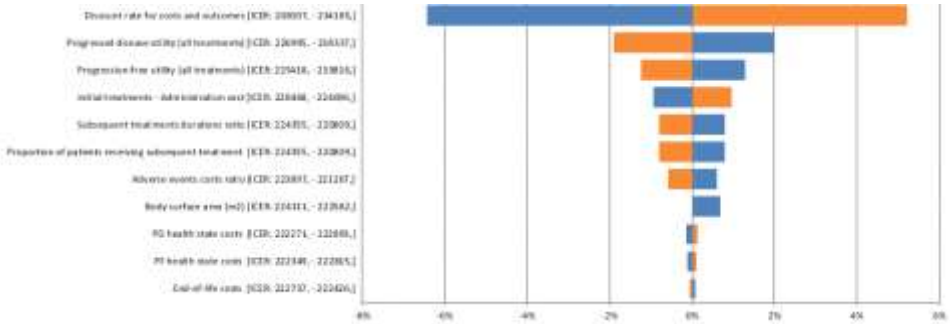
Analyse de l'incertitude

Variation du RDCR en fonction du prix

L'équattion liant le RDCR au prix n'a pas été fournie par l'industriel.

Variation	RDCR (€/QALY)	Variation (%)
Réduction de 20% du prix de l'association	175 102 €/QALY vs. pemetrexed + sels de platine	-21 %
Réduction de 25% du prix de l'association	163 232 €/QALY vs. pemetrexed + sels de platine	-27%
Réduction de 30% du prix de l'association	151 362 €/QALY vs. pemetrexed + sels de platine	-32%

Diagramme en tornade des analyses de sensibilité déterministes



Analyses de sensibilité en scénario : Principales hypothèses sources d'incertitude

Analyse principale	RDCR et Variation par rapport à l'analyse de référence : 222 582 €/QALY vs. pemetrexed et sels de platine	
Horizon temporel à 5 ans	293 767 €/QALY vs. bévacizumab + pemetrexed + sels de platin	Modification de la frontière d'efficience
Horizon temporel à 10 ans	185 326 €/QALY vs. pemetrexed + sels de platine	-17%
Distribution paramétrique de la SG : fonction log-normal	228 218 €/QALY vs. bévacizumab + pemetrexed + sels de platine	Modification de la frontière d'efficience
Distribution paramétrique de la SSP et SG : fonction log-normal	234 740 €/QALY vs. bévacizumab + pemetrexed + sels de platine	Modification de la frontière d'efficience
Utilités dépendantes du temps avant décès	179 897 €/QALY vs. pemetrexed + sels de platine	-19%
Diminution de l'effet traitement à 2 ans	246 405 €/QALY vs. bévacizumab + pemetrexed + sels de platine	Modification de la frontière d'efficience
Durée de traitement =SSP	286 938€/QALY vs bévacizumab + pemetrexed + sels de platin	Modification de la frontière d'efficience

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Estimer les conséquences financières annuelles liées à l'introduction de l'association de nivolumab et ipilimumab sur un horizon temporel de 5 ans à partir de son ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) de cohorte, dans la population pour laquelle le remboursement est sollicité.	Acceptable. L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement et avec l'AMM obtenue.	Aucune
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire	Conforme	Aucune
Horizon temporel : 5 ans *Analyse de sensibilité : horizon temporel réduit à 3 ans (IB-47,9%)*	Conforme. Dans le modèle, l'industriel a fait le choix de considérer le début de l'horizon temporel en 2021 correspondant au début de prise en charge en ATU, alors qu'habituellement la date de commercialisation est considérée.	Aucune
Population d'analyse : patients atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable initiant une 1ère ligne de traitement au stade métastatique	Conforme. La population d'analyse est identique à celle de l'analyse de l'efficience.	Aucune
Scénarios comparés – *Scénario sans nivolumab + ipilimumab* – *Scénario avec nivolumab + ipilimumab*	Les scénarios comparés sont cohérents avec l'objectif formulé.	Aucune
Population cible – *Estimation de la population cible incidente en année 1* : 1 110 cas (800 cas masculins et 310 cas féminins). • Estimation sur la période la plus récente (2015-2016) issue de l'article de Gilg Soit Ilg et *al.*2020 présentant les principaux résultats du programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM), dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH) de 2020, – *Patients bénéficiant d'une résection* : 1%. • Donnée issue d'une étude conduite sur le PMSI (Chouaïd et *al*. 2018) – *Taux de croissance de la population* : 2,7 % • Estimé à partir d'une régression linéaire simple des taux d'incidence sur 10 ans (2006 à 2016)	– L'estimation de la population cible repose sur des sources de données françaises et un taux de croissance de la population incidente a été considéré. – Le taux de mortalité annuel étant considéré comme légèrement supérieur à l'incidence annuelle, on peut considérer que la population cible est celle de la population incidente. – La population cible en année 1 repose sur la période la plus récente disponible, soit l'année 2015/2016. Le taux de croissance annuel estimé aurait pu être appliqué pour obtenir un effectif de la population cible « actualisée » en année 1 de l'analyse. De plus, en lien avec l'horizon temporel, l'année 1 correspond à 2021 (cf. Tableau 8) correspondant au début de l'ATU, ce qui sous-estime légèrement l'impact budgétaire. Il aurait été attendu d'estimer la population cible à partir de la commercialisation prévisionnelle du produit dans l'indication concernée.	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve

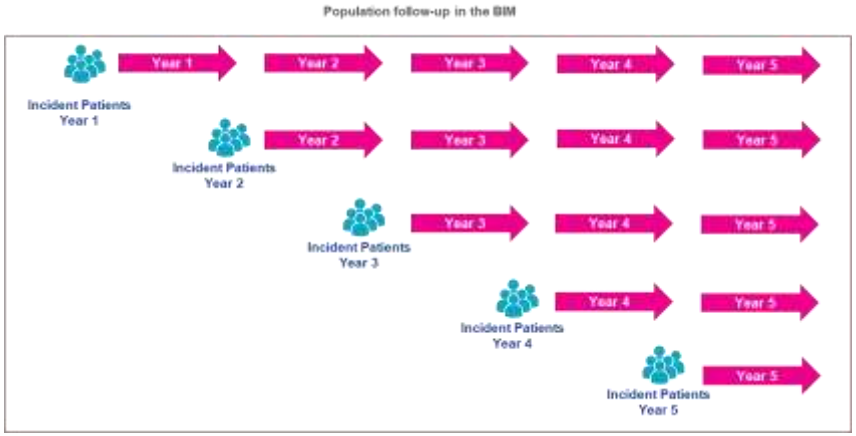
Tableau 8. Évolution de la population cible au cours de l'horizon temporel

Année	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
	2021	2022	2023	2024	2025
Population cible	1 100	1 130	1 160	1 192	1224

Modèle de l'AIB

- Modèle à cohortes incidentes avec suivi des patients incidents et prévalent.
- Les cohortes incidentes entrent dans le modèle annuellement et sont suivies jusqu'à la fin de l'horizon temporel (cf. Figure 1).
- Les coûts sont distribués au cours des années de l'horizon temporel selon les données de survie modélisées dans l'analyse de l'efficience (méthode décrite à la section « données cliniques mobilisées)

Figure 1. Schéma analytique du modèle



Le type du modèle sur lequel repose l'analyse d'impact budgétaire est acceptable compte tenu de l'objectif formulé et de l'histoire naturelle de la pathologie.

Aucune

Parts de marché et population rejointe

- Les traitements retenus sont ceux de l'analyse de l'efficience.
- L'estimation des parts de marché par scénario sont présentées ci-après.
  - Les parts de marché des comparateurs exclus sont distribués aux comparateurs de l'analyse au prorata de leur part de marché ;
  - Hypothèses : l'association nivolumab + ipilimumab se substitue de manière égale entre les traitements actuellement disponibles.

- Les traitements retenus (représentant [redacted] des parts de marché) font l'objet d'une analyse critique similaire à celle développée dans le cadre de l'analyse de l'efficience
- L'estimation des populations rejointes est décrite et les hypothèses sous-jacentes sont présentées.

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Analyse de sensibilité : entière redistribution des parts de marché des comparateurs exclus à l'association pemetrexed + sels de platine (IB +0,7%), +/-20% aux parts de marché de nivolumab + ipilimumab (IB +21,3% et -13,9% respectivement) **Tableau 9. Distribution des parts de marché du scénario sans nivolumab et ipilimumab** **Tableau 10. Distribution des parts de marché du scénario avec nivolumab et ipilimumab**	– Selon les hypothèses de l'industriel, la part de marché associée à l'association nivolumab + ipilimumab passerait de [redacted]. L'industriel justifie cette hypothèse par l'absence d'introduction de nouveaux traitements. – De plus, l'industriel ne propose aucune analyse de sensibilité en scénario faisant varier l'hypothèse de l'atteinte d'un pallier en [redacted] et la répartition constante des parts de marchés entre les scénarios de l'AIB pour les années [redacted]. L'industriel propose uniquement des analyses de sensibilité en scénario reposant sur une variation simultanée des parts de marché de l'association (+/- 20%) tout en gardant la même répartition entre les 2 bras de traitement.	
Données cliniques mobilisées **Source de données** Les sources de données sont identiques au modèle de l'efficience : – Données de survie globale • Comparateurs de l'essai pivot CheckMate-743 : courbes de survie globale issues de l'efficience • Comparateur externe : courbes de survie globale issues de l'efficience	– De manière générale, les sources des données cliniques mobilisées sont identiques à celles de l'efficience. Toutefois, la considération de la SSP dans le modèle n'est pas discutée. – L'estimation de la durée de traitement en survie sans progression (1re ligne) pour le bras bévacizumab+pemetrexed+sels de platine à travers la modélisation d'une courbe de TTD synthétique fait l'objet d'une réserve importante en cohérence avec l'analyse de l'efficience. – Les durées de traitement sont dérivées de deux sources différentes.	Importante (*cf.* efficience)

Tableau 9	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Pemetrexed + sels de platine	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bévacizumab + pemetrexed + sels de platine	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Tableau 10	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Nivolumab + ipilimumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pemetrexed + sels de platine	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bévacizumab + pemetrexed + sels de platine	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Durée de traitement en survie sans progression • Comparateurs de l'essai pivot CheckMate-743 : courbes de *TTD* • Comparateur externe : synthétisation d'une courbe de *TTD* à partir du taux hebdomadaire de progression de la maladie et d'arrêts pour d'autres raisons à partir de l'étude MAPS (courbe de *TTD* non disponible) – Durée de traitement en survie post-progression : durées moyennes issues de la littératures (les mêmes que celles considérées dans l'analyse de l'efficience) – Données d'incidence des EI **Estimation et Intégration (cf. Tableau 11)** – Données de survie globale et de durée de traitements en SSP : estimation de durées moyennes par année et par stratégie calculée à travers la méthode des *Restricted Means.*	• La durée médiane de traitement de nivolumab issue de MAPS-2 (3 mois) n'est pas comparée à celles de l'ensemble des traitements (dont immunothérapies) de l'étude de Waterhouse (1,6 mois en 2è ligne et 1,7 mois en 3è ligne). L'impact sur les coûts des traitements ultérieurs des stratégies aurait pu à minima être discuté, et une éventuelle analyse de sensibilité en scénario développée, faisant varier disjointement les durées des traitements.	Mineure (*cf.* efficience)

Tableau 11. Données cliniques intégrées

Traitements de 1re ligne	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
Nivolumab + ipilimumab						
Survie moyenne par année (mois)	10,10	6,24	3,99	2,75	2,05	25,14
Durée de traitement moyenne de 1re ligne (mois)	6,17	1,69	0	0	0	7,86
Différence entre survie moyenne et durée de traitement de 1re ligne (mois)	3,93	4,55	3,99	2,75	2,05	17,26
Durée de traitement pour les traitements ultérieurs (mois)	0,92	0-	0	0	0	0,92
Proportion de patients décédés	34,2%	25,2%	13,4%	7,6%	4,7%	85,1%
Sels de platine + pemetrexed						
Survie moyenne par année (mois)	9,78	4,96	2,63	1,60	1,07	20,04

Évaluation déposée par l'industriel							Analyse critique SEM	Réserve
Durée de traitement moyenne de 1re ligne (mois)	3,04	-	-	-	-	3,04		
Différence entre survie moyenne et durée de traitement de 1re ligne (mois)	6,74	4,96	2,63	1,60	1,07	9,75		
Durée de traitement pour les traitements ultérieurs (mois)	1,40	-	-	-	-	1,40		
Proportion de patients décédés	42,1%	29,0%	12,3%	5,8%	3,3%	92,5%		
Sels de platine + pemetrexed + bévacizumab								
Survie moyenne par année (mois)	9,95	5,66	3,36	2,20	1,56	22,73		
Durée de traitement moyenne de 1re ligne (mois)	8,36	2,78	1,11	0,55	0,32	13,12		
Différence entre survie moyenne et durée de traitement de 1re ligne (mois)	1,59	2 ,89	2,25	1,65	1,25	7,93		
Durée de traitement pour les traitements ultérieurs (mois)	1,40	0	0	0	0	1,40		
Proportion de patients décédés	38,0%	26,9%	12,9%	6,8%	4,0%	88,6%		
Analyse de sensibilité : absence des EI (IB +3,5%), durée de traitement estimée à partir de la SSP (IB+17,6%)								
Coûts pris en compte – Les postes de coûts considérés et la mesure des ressources consommées sont identiques à l'analyse de l'efficience. – Il est fait l'hypothèse que les patients sont pris en charge dans le cadre de l'Affection Longue Durée (ALD) impliquant une prise en charge des frais de santé à 100% par l'assurance maladie et une exonération du ticket modérateur.							– La valorisation des coûts unitaires est conforme aux recommandations compte tenu de la perspective adoptée. – La fréquence du suivi médical fait l'objet d'une analyse critique similaire à celle développée dans le cadre de l'analyse de l'efficience.	Mineure (*cf.* efficience)

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Analyse de sensibilité : proportion de patients recevant un traitement en SSP et distribution des traitements issues de l'étude BMS transversale(IB +3,3%)		
Analyses de sensibilité		
Analyses de sensibilité sur la variabilité des paramètres – Poids corporel moyen et surface corporelle moyenne : IC95% ; – Taux de croissance de la population incidente : +/-10% ; – Durée de traitement : +/-10%. **Analyses de sensibilité en scénario : Principales hypothèses sources d'incertitude** – Parts de marché ; – Coûts d'acquisition de l'association nivolumab + ipilimumab ; – Simulation des traitements ultérieurs ; – Simulation de la tolérance ; – Durée de traitement en 1re ligne ; – Horizon temporel ; – Population cible.	– Le choix d'une variation arbitraire pour la durée de traitements de -/+10% est discutable. – Les données sur lesquelles reposent le scénario n°4 (durées de traitement calquées sur les durées de SSP) n'ont pas été décrites et leur intégration dans le modèle n'a pas été étayée.	Mineure

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Population cible

Populations d'intérêt	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
Population cible	1 100	1 130	1 161	1 192	1 224	5 807

Population rejointe : scénario sans nivolumab + ipilimumab

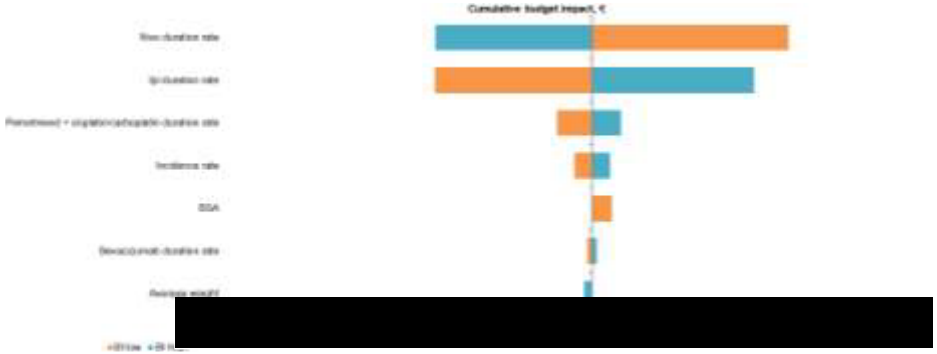
Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
Nivolumab et ipilimumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pemetrexed et sels de platine	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Population rejointe : scénario avec nivolumab + ipilimumab

Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
Nivolumab et ipilimumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pemetrexed et sels de platine	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Analyse de l'incertitude

Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe



Résultats des analyses de sensibilité en scénario sur les choix de modélisation

Analyse en scénario	Variation
Coûts incrémentaux sur 5 ans (en euros) (AR : [redacted]	
Scénario 1 : Parts de marché des traitements non inclus dans l'analyse : entièrement redistribuées dans les parts de marché du comparateur pemetrexed et sels de platine, pour lequel des coûts de prise en charge similaires sont attendus	
[redacted]	0,7%
Scénario 2a : Application de +20% sur les parts de marché de nivolumab et ipilimumab. La substitution de nivolumab et ipilimumab se répartit de manière égale entre les deux comparateurs de l'analyse	
[redacted]	21,3%
Scénario 2b : Application de -20% sur les parts de marché de nivolumab et ipilimumab. La substitution de nivolumab et ipilimumab se répartit de manière égale entre les deux comparateurs de l'analyse	
[redacted]	-13,9%

Impact budgétaire total sur un horizon temporel de 5 ans :

L'impact budgétaire lié à l'introduction de nivolumab en association à ipilimumab est de [redacted] soit une augmentation de 201%. Le poste principal de l'impact budgétaire est le coût d'acquisition des traitements [redacted]

Postes de coûts (€)	Coûts incrémentaux sur 5 ans	Variation incrémentale sur 5 ans
Acquisition	[redacted]	588%
Administration	13 497 372	114%
Événements indésirables	- 9 546 473	-56%
Prise en charge de la maladie	1 522 326	49%
Traitement ultérieurs	- 16 204 214	-40%
Fin de vie	- 927 216	-8%
Total	[redacted]	***201%***

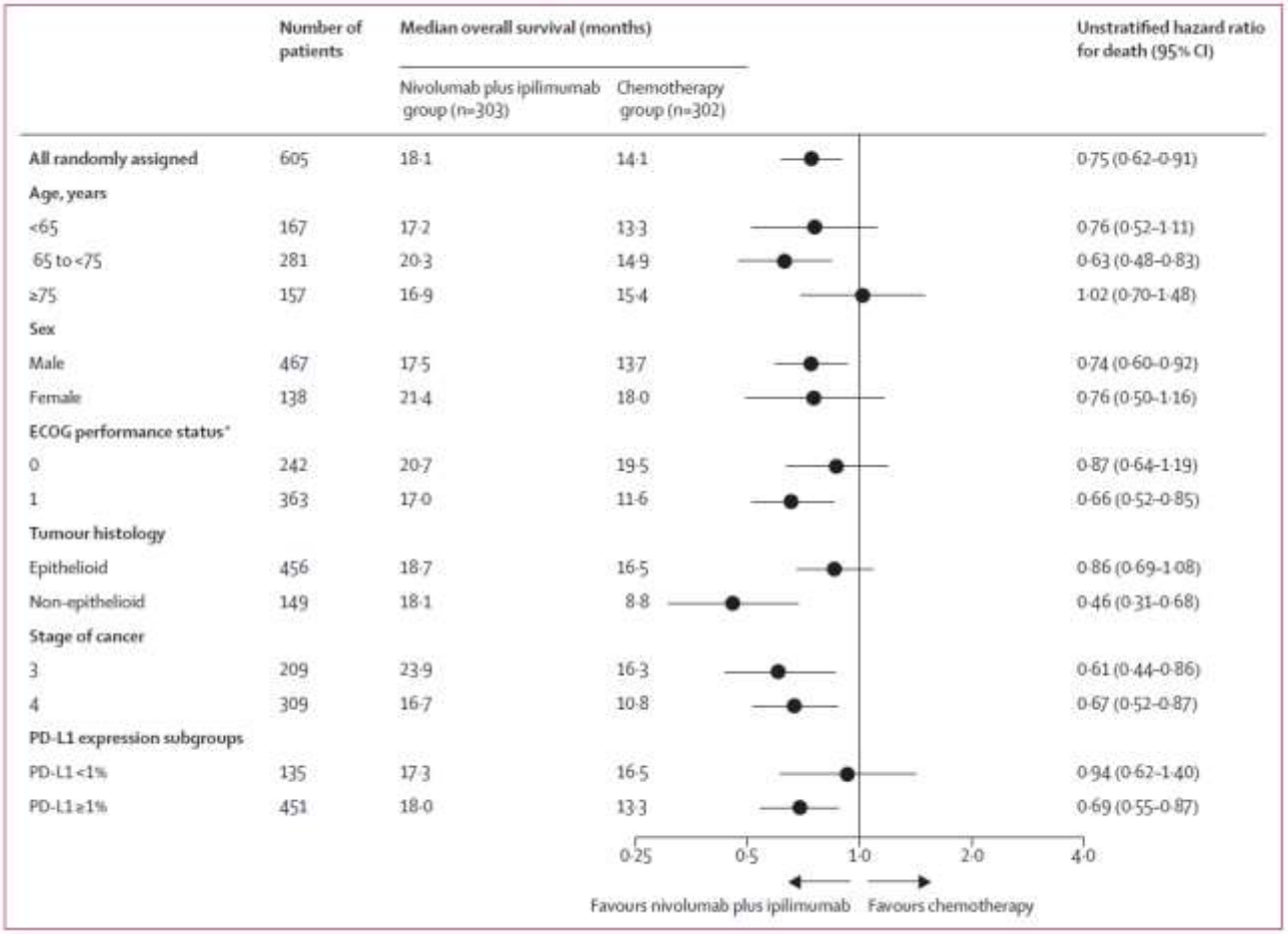
Scénario 3a : Application d'une baisse de prix de l'ensemble des conditionnements de l'association de 20%.	
[redacted]	-22,4%
Scénario 3b : Application d'une baisse de prix de l'ensemble des conditionnements de l'association de 25%.	
[redacted]	-28,0%
Scénario 3c : Application d'une baisse de prix de l'ensemble des conditionnements de l'association de 30%.	
[redacted]	-33,5%
Scénario 4 : Durées de traitement estimées à partir des courbes de PFS	
[redacted]	17,6%
Scénario 5 : Absence d'EI	
[redacted]	3,5%
Scénario 6 : Proportion de patients traités en SPP (53%) et distributions des traitements ultérieurs définis à partir des données de l'étude observationnelle de BMS (étude BMS transversale)	
[redacted]	3,3%
Scénario 7 : Horizon temporel de 3 ans	
[redacted]	-47,9%
Scénario 8 : Absence d'évolution de la population cible sur un horizon temporel de 5 ans	
[redacted]	-5,6%

4. Complément C. Méthode et résultats de l'étude d'efficience

4.1. Choix structurant

4.1.1. Population d'analyse

Figure 2. Forest plot résultats de survie globale pour différents sous-groupes (Baas et al. 2021) – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)



4.1.2. Interventions comparées

Tableau 12. Identification et sélection des interventions comparées – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

Options thérapeutiques	Justification			
	Recommandation de prise en charge / AMM en France	Taux d'utilisation en France (Source : étude BMS transversale)	Disponibilité des données cliniques dans l'indication	Impact sur la portée de la conclusion
Comparateurs inclus				
Nivolumab et ipilimumab	Recommandé en 1ère ligne de traitement	–	Données cliniques disponibles : intervention évaluée	NA

Options thérapeutiques	Justification			
	Recommandation de prise en charge / AMM en France	**Taux d'utilisation en France (Source : étude BMS transversale)**	**Disponibilité des données cliniques dans l'indication**	**Impact sur la portée de la conclusion**
Pemetrexed et sels de platine	Recommandé en 1ère ligne de traitement	Utilisation prépondérante 71,3%	Données cliniques disponibles : bras contrôle dans l'étude clinique Check-Mate-743	NA
Bévacizumab pemetrexed et sels de platine	Recommandé en 1ère ligne de traitement, Bévacizumab n'a pas d'AMM dans cette indication	Utilisation faible 7,3%	Données cliniques disponibles : étude clinique MAPS	NA
Comparateurs non inclus				
Carboplatine et Gemcitabine	Gemcitabine n'a pas d'AMM dans cette indication	Utilisation faible 5,3%	Données cliniques non disponibles : inclusion dans le réseau de la MAR impossible	Faible impact sur la portée de la conclusion (traitement intra-GHS)
Pemetrexed	Recommandé en 1ère ligne de traitement chez les patients âgés ou fragilisés	Utilisation faible 5,3%	Données cliniques non disponibles : inclusion dans le réseau de la MAR impossible	Faible impact sur la portée de la conclusion (traitement intra-GHS)
Vinorelbine	Recommandé en 1ère ligne de traitement, chez les patients âgés, en mauvais état, insuffisant rénaux ou contre indiqué au pemetrexed	Utilisation rare 2,5%	Données cliniques non disponibles : inclusion dans le réseau de la MAR impossible	Faible impact sur la portée de la conclusion (traitement intra-GHS)
Cisplatine, Gemcitabine	Non recommandé et Gemcitabine n'a pas d'AMM dans cette indication	Utilisation rare 2,0%	Données cliniques disponibles dans la population de l'indication	Faible impact sur la portée de la conclusion (traitement intra-GHS)
Gemcitabine	Non recommandé et Gemcitabine n'a pas d'AMM dans cette indication	Utilisation rare 1,1%	Données cliniques disponibles dans la population de l'indication	Faible impact sur la portée de la conclusion (traitement intra-GHS)
Raltitrexed et sels de platine	Non recommandé et Raltitrexed n'a pas d'AMM dans cette indication	Utilisation rare 1,1%	Données cliniques disponibles dans la population de l'indication	Faible impact sur la portée de la conclusion (traitement intra-GHS)

4.2. Modélisation

4.2.1. Population simulée

Tableau 13. Caractéristiques des patients inclus dans l'essai CheckMate-743 et dans l'étude BMS transversale - France – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

Caractéristiques des patients	Essai CheckMate-743			Etude BMS transversale - France	ATUc
	Nivolumab et Ipilimumab N=303	Chimiothérapie N=302	Total N=605	N=356	N=181
Age, années					
Médian (Min-Max)	69,0 (32-85)	69,0 (25-89)	69,0 (25-89)	70,0 (44-90)	75 (34-97)
< 65 ans, n (%)	71 (23,4)	96 (31,8)	167 (27,6)	98 (27,5)	NA
≥ 65 ans - < 75 ans, n (%)	154 (50,8)	127 (42,1)	281 (46,4)	145 (40,7)	NA
≥ 75 ans, n (%)	78 (25,8)	79 (26,2)	157 (26,0)	113 (31,7)	NA
Sexe, n (%)					
Hommes	234 (77,2)	233 (77,2)	467 (77,2)	291 (82,0)	145 (80,1)
Poids, kg					
Moyenne	-	-	72,75	69,9	72,7
Ancienneté de la maladie, années					
Médiane (Min-Max)	0,15 (0,0-4,8)	0,15 (0,0-7,5)	0,15 (0,0-7,5)	0,67 (0,0-11,4)	NA
<1 an, n (%)	296 (97,7)	291 (96,4)	587 (97,0)	NA	NA
≥1 an, n (%)	7 (2,3)	11 (3,6)	18 (3,0)	NA	NA
Stade de la maladie*, n (%)					
Stade I	12 (4,0)	20 (6,6)	32 (5,3)	5 (1,4)	26 (14.4)
Stade II	23 (7,6)	22 (7,3)	45 (7,4)	9 (2,5)	24 (13.3)
Stade III	103 (34,0)	106 (35,1)	209 (34,5)	77 (21,6)	72 (50,9)
Stade IV	160 (52,8)	149 (49,3)	309 (51,1)	254 (71,3)	39 (21.5)
Non rapporté	5 (1,7)	5 (1,7)	10 (1,7)	11 (3,1)	0 (0)
Score de performance ECOG*, n (%)					
0	114 (37,6)	128 (42,4)	242 (40,0)	18 (5,1)	69 (38,1)
1	189 (62,4)	173 (57,3)	362 (59,8)	169 (47,5)	112 (61,9)
2	0	1 (0,3)	1 (0,2)	134 (37,6)	NA
3	NA	NA	NA	27 (7,6)	NA
4	NA	NA	NA	3 (0,8)	NA
Inconnu	NA	NA	NA	5 (1,4)	NA
Statut tabagique, n (%)					

Caractéristiques des patients	Essai CheckMate-743			Etude BMS transversale - France	ATUc
	Nivolumab et Ipilimumab N=303	Chimiothérapie N=302	Total N=605	N=356	N=181
Jamais fumé	127 (41,9)	122 (40,4)	249 (41,2)	84 (23,6)	NA
Ancien fumeur	155 (51,2)	163 (54,0)	318 (52,6)	174 (48,9)	NA
Fumeur	18 (5,9)	8 (2,6)	26 (4,3)	91 (25,6)	NA
Inconnu	3 (1,0)	9 (3,0)	12 (2,0)	7 (2,0)	NA
Histologie de la tumeur, n (%)					
Epithélioïde	229 (75,6)	227 (75,2)	456 (75,4)	224 (62,9)	130 (71,8)
Non épithélioïde	74 (24,4)	75 (24,8)	149 (24,6)	120 (33,7)	51 (28,2)
Inconnu	NA	NA	NA	12 (3,4)	0 (0)
Statut PD-L1, n (%)					
≥1%	232 (76,6)	219 (72,5)	451 (74,5)	36 (40,4)	NA
<1%	57 (18,8)	78 (25,8)	135 (22,3)	45 (50,6)	NA
Non rapporté	3 (1,0)	0	3 (0,5)	0 (0,0)	NA
Non évaluable	11 (3,6)	5 (1,7)	16 (2,6)	8 (9,0)	NA
Antécédents de traitements, n (%)					
Toute chirurgie pour le cancer	156 (51,5)	163 (54,0)	319 (52,7)	NA	NA
Radiothérapie	29 (9,6)	28 (9,3)	57 (9,4)	NA	19 (11,5)
Traitement systé-mique	1 (0,3)	0	1 (0,2)	NA	NA

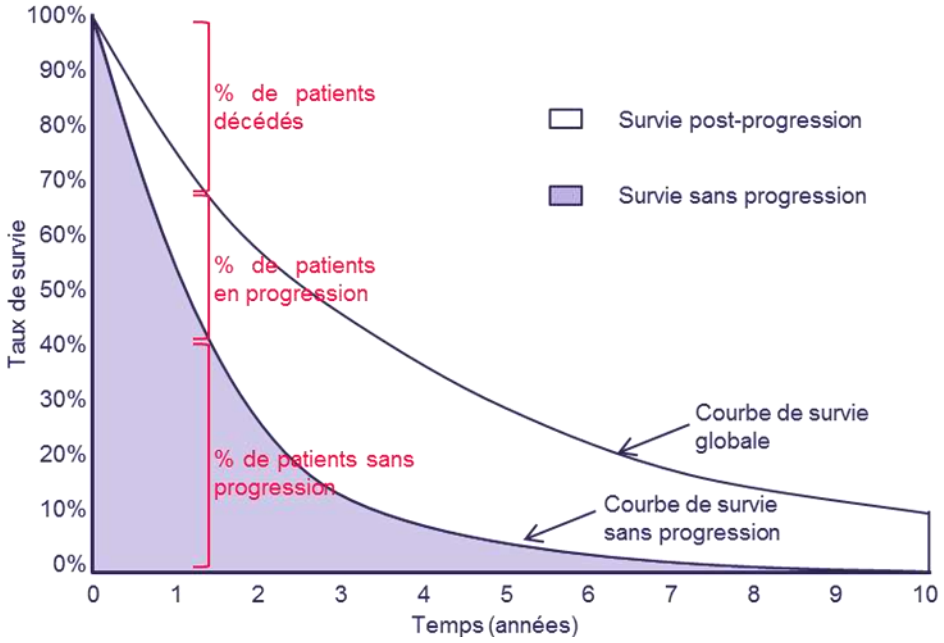
*A l'inclusion pour les données de l'essai clinique et à l'initiation du traitement actuel pour les données de l'étude observationnelle.

** Test de mutation génétique effectué chez seulement 25% des 356 patients français.

4.2.1.1. Structure du modèle

Type de modèle et états modélisés

Figure 3. Estimation des proportions de patients dans les états de santé du modèle Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)



4.2.2. Estimation des courbes de survie

Sources de données

Essai clinique CheckMate-743

Le développement de l'association de nivolumab et ipilimumab dans cette indication s'appuie sur l'étude clinique CheckMate-743 ; étude pivot de phase III de supériorité, multicentrique, randomisée (randomisation stratifiée selon l'histologie du MPM et le sexe des patients), en ouvert, en groupes parallèles, comparant l'efficacité et la tolérance de l'association de nivolumab et ipilimumab par rapport à l'association de pemetrexed et cisplatine ou carboplatine.

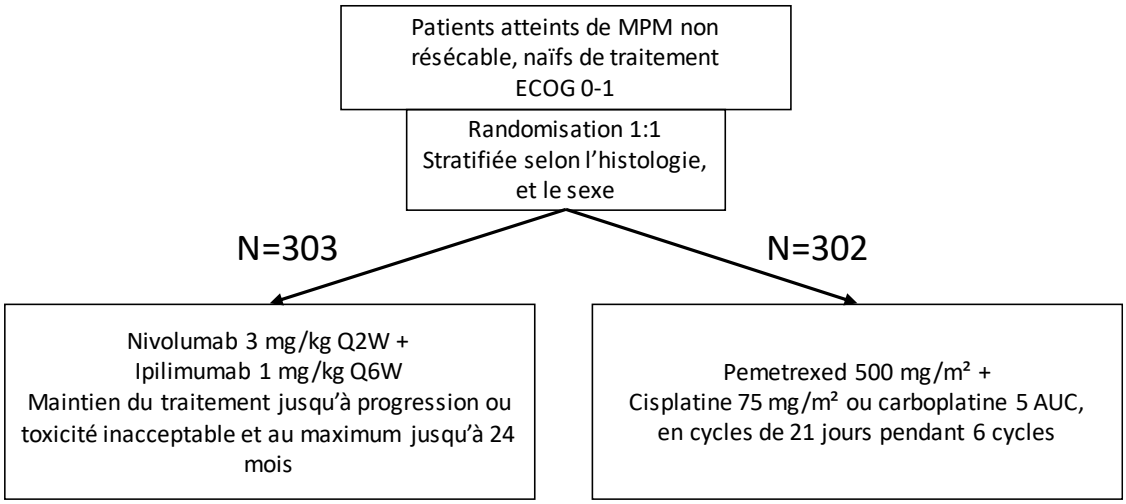
Cette étude a inclus 605 patients (dont 303 dans le bras nivolumab + ipilimumab et 302 dans le bras pemetrexed + cisplatine ou carboplatine) randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir :

Nivolumab 3 mg/kg administré en perfusion IV de 30 minutes suivi par ipilimumab 1 mg/kg en perfusion IV de 30 minutes. Nivolumab était administré toutes les 2 semaines et ipilimumab toutes les 6 semaines. Ce traitement était poursuivi jusqu'à progression ou toxicité inacceptable, et au maximum jusqu'à 24 mois.

Pemetrexed 500 mg/m² administré en perfusion IV de 10 minutes et cisplatine 75 mg/m² (ou carboplatine 5 AUC) en perfusion IV (durée selon le RCP). Ces traitements étaient administrés au jour 1 de chaque cycle de 21 jours pendant 6 cycles.

L'étude CheckMate-743 a été conduite dans 103 centres et 21 pays (dont 10 centres en France ayant randomisé 102 patients). Le schéma de l'étude est présenté en Figure 4.

Figure 4. Schéma de l'étude clinique CheckMate-743 Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)



- ## Critère principal de survie globale

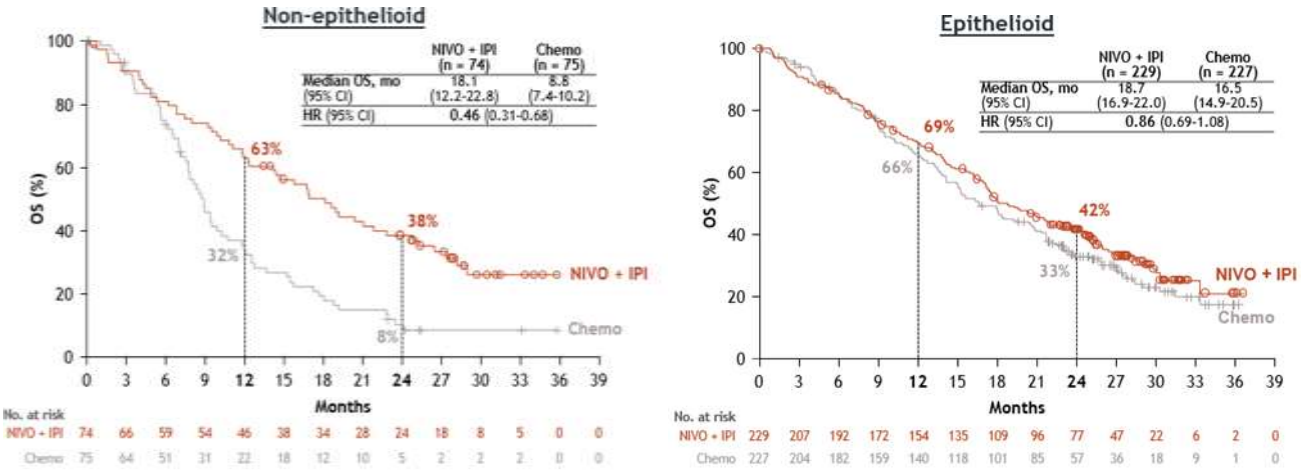
Tableau 14. Résultats sur le critère principal de survie globale à l'extraction de base du 03/04/2020 - Étude Check-Mate-743.Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

	Nivolumab + Ipilimumab	Chimiothérapie
N	303	302
Nombre de décès, n (%)	200 (66,0)	219 (72,5)
HR*	0,74	
[IC96,6]	[0,60 ; 0,91]	
[IC95]	[0,61 ; 0,89]	
p	0,0020	
Taux de survie à :		
12 mois % [IC95]	67,9 [62,3 ; 72,8]	57,7 [51,7 ; 63,2]
24 mois % [IC95]	40,8 [35,1 ; 46,5]	27,0 [21,9 ; 32,4]
Médiane de survie globale (mois) [IC95]	18,1 [16,8 ; 21,5]	14,1 [12,5 ; 16,2]
Différence de médiane de survie globale	ΔmSG : 4 mois	
Nombre de patients censurés, n (%)	103 (34,0)	83 (27,5)
Toujours sous traitement, dont :	5 (1,7)	0
sans progression	2 (0,7)	0
avec progression	3 (1,0)	0
En cours de suivi	80 (26,4)	61 (20,2)
Sortis d'étude, dont :	18 (5,9)	22 (7,3)
retrait de consentement	15 (5,0)	17 (5,6)
perdu de vue	2 (0,7)	2 (0,7)
autre	1 (0,3)	3 (1,0)

* Les hypothèses réalisées pour l'utilisation du modèle de Cox stratifié ont été vérifiées par un test de Wald Chi2 (p=0,9646).

Source : Tables 7.1-1, 7.2-1, 7.2-2 et S5.13 du rapport de l'étude clinique à la date d'extraction de base du 03/04/2020

Figure 5. Comparaison de SG par le modèle de Cox selon le sous-type histologique. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)



- **Critère de jugement secondaires**

Tableau 15. Survie sans progression et taux de réponse objective selon le BICR à l'extraction de base du 03/04/2020 - Étude CheckMate-743. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

	Nivolumab + Ipilimumab	Chimiothérapie
N	303	302
Survie sans progression par le BICR		
Nombre d'événements, n (%)	218 (71,9)	209 (69,2)
HR **[IC95]**	1,00 [0,82 ; 1,21]	
Taux de survie sans progression à : **12 mois % [IC95]** **24 mois % [IC95]**	 30,2 [24,6 ; 35,9] 16,3 [11,7 ; 21,5]	 23,8 [18,4 ; 29,7] 7,2 [4,0 ; 11,7]
Médiane de survie sans progression (mois) [IC95]	6,77 [5,59 ; 7,36]	7,20 [6,93 ; 8,05]
Nombre de patients censurés, n (%) **N'ayant pas d'évaluation de la tumeur à l'initiation** **N'ayant pas d'évaluation de la tumeur après l'initiation** **Ayant reçu un autre traitement anti-cancéreux** **Toujours sous traitement** **En cours de suivi** **Sortie d'étude**	85 (28,1) 12 (4,0) 0 39 (12,9) 2 (0,7) 28 (9,2) 4 (1,3)	93 (30,8) 27 (8,9) 3 (1,0) 47 (15,6) 0 10 (3,3) 6 (2,0)
Taux de réponse objective par le BICR		

	Nivolumab + Ipilimumab	Chimiothérapie
Taux de réponse objective (%) [IC95]	39,6 [34,1 ; 45,4]	42,7 [37,1 ; 48,5]
Taux de contrôle de la maladie (%) [IC95]	76,6 [71,4 ; 81,2]	85,1 [80,6 ; 88,9]
Meilleure réponse obtenue, n (%)		
Réponse complète (CR)	5 (1,7)	0
Réponse partielle	115 (38,0)	129 (42,7)
Maladie stable	112 (37,0)	125 (41,4)
Progression de la maladie	55 (18,2)	14 (4,6)
Non réponse complète/Non progression	0	3 (1,0)
Indéterminée	4 (1,3)	5 (1,7)
Non rapporté	12 (4,0)	26 (8,6)
Délai médian d'obtention de la réponse (mois) (Min-Max)	2,69 (0,8-13,4)	2,53 (0,3-19,4)
Durée médiane de la réponse (mois) [IC95]	11,01 [8,11 ; 16,49]	6,67 [5,32 ; 7,10]

Source : Tables 7.1-1, 7.3-1, 7.3-2, 7.4-1, 7.4-2 et S5.14.2 du rapport de l'étude clinique à la date d'extraction de base du 03/04/2020

- Tolérance

Tableau 16. Tolérance générale - Étude CheckMate-743. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

	Nivolumab + ipilimumab N=300		Chimiothérapie N=284	
	Tous grades	Grade 3-4	Tous grades	Grade 3-4
Patients présentant au moins 1 Ela, n (%)	299 (99,7)	159 (53,0)	277 (97,5)	121 (42,6)
Patients présentant au moins 1 Ela considéré lié au traitement, n (%)	240 (80,0)	91 (30,3)	233 (82,0)	91 (32,0)
Les plus fréquents (≥10% des patients dans un groupe)				
Diarrhée	62 (20,7)	10 (3,3)	21 (7,4)	2 (0,7)
Prurit	49 (16,3)	3 (1,0)	1 (0,4)	0
Eruption cutanée	43 (14,3)	3 (1,0)	15 (5,3)	0
Fatigue	41 (13,7)	3 (1,0)	55 (19,4)	5 (1,8)
Hypothyroïdie	32 (10,7)	0	0	0
Nausée	30 (10,0)	1 (0,3)	104 (36,6)	7 (2,5)
Diminution de l'appétit	29 (9,7)	2 (0,7)	50 (17,6)	2 (0,7)
Asthénie	25 (8,3)	0	44 (15,5)	12 (4,2)
Constipation	12 (4,0)	0	42 (14,8)	1 (0,4)
Vomissement	8 (2,7)	0	41 (14,4)	6 (2,1)
Anémie				

Neutropénie	6 (2,0) 2 (0,7)	1 (0,3) 2 (0,7)	102 (35,9) 71 (25,0)	32 (11,3) 43 (15,1)
Patients présentant au moins 1 EIGa, n (%)	164 (54,7)	103 (34,3)	72 (25,4)	54 (19,0)
Patients présentant au moins 1 EIGa considéré lié au traitement, n (%)	64 (21,3)	46 (15,3)	22 (7,7)	17 (6,0)

Etude MAPS

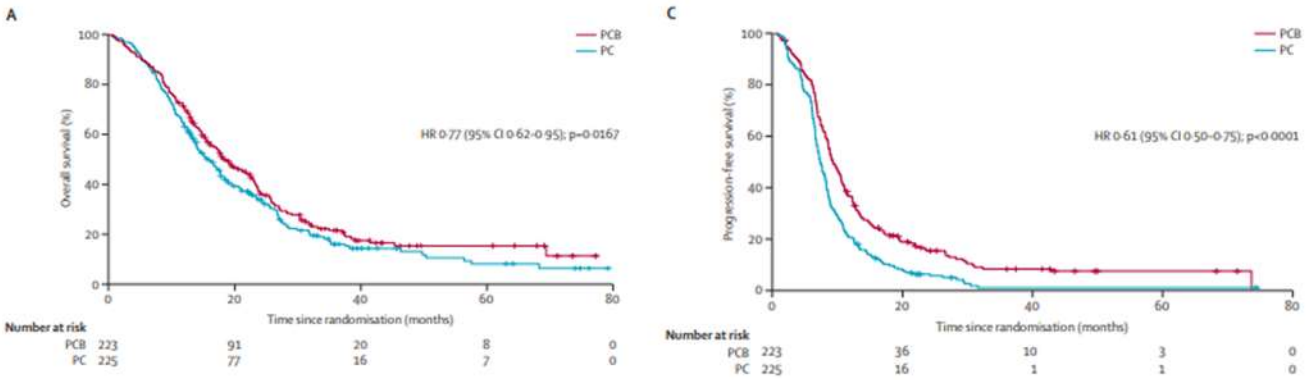
L'étude MAPS (Zalcman et al.) est une étude de phase III, contrôlée, randomisée, multicentrique et menée en ouvert au sein de 73 centres hospitaliers français, entre février 2008 et janvier 2014. L'objectif de cet essai comparatif est d'évaluer l'efficacité du bévacizumab associé au pemetrexed + cisplatine versus pemetrexed + cisplatine, dans le traitement de 1ère ligne des patients âgés de 18 à 75 ans, atteints d'un mésothéliome pleural malin avancé.

Résultats principaux

Au total, 448 patients ont été randomisés dans cette étude : 223 dans le groupe bévacizumab + pemetrexed + cisplatine et 225 dans le groupe pemetrexed + cisplatine.

Les résultats montrent notamment une médiane de survie globale plus longue chez les patients du groupe bévacizumab + pemetrexed + cisplatine (18,8 mois versus 16,1 mois) et une médiane de survie sans progression également plus logue chez ces patients (9,2 mois versus 7,3 mois). Les courbes de survie de l'étude MAPS sont présentées ci-dessous.

Figure 6. Courbe de Kaplan Meier des données de survie de l'étude MAPS. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)



Par ailleurs, en termes de tolérance, le nombre d'événements indésirables est également plus conséquents chez les patients du groupe bévacizumab + pemetrexed + cisplatine, avec 71% de patients avec un événement indésirable de grade 3-4 versus 62% dans le groupe pemetrexed + cisplatine.

Les sources retenues pour documenter l'efficacité dans le modèle sont :

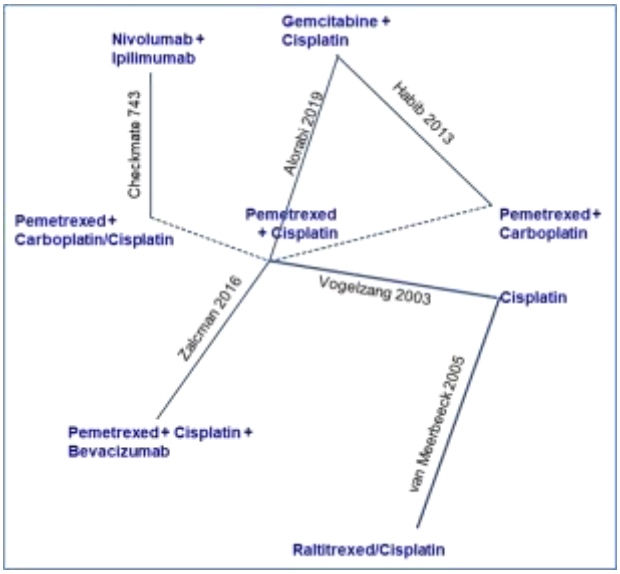
- L'étude CheckMate-743, étude clinique du présent dossier comparant l'association de nivolumab et ipilimumab à l'association de pemetrexed et sels de platine ;
- Une comparaison indirecte de type méta-analyse en réseau réalisée pour le présent dossier afin d'estimer l'efficacité relative entre l'association de nivolumab et ipilimumab et le comparateur

externe, c'est-à-dire l'association de bévacizumab, pemetrexed et sels de platine pour lequel un seul essai clinique est disponible (Zalcman 2016).

Méthode d'estimation

- Méta-analyse en réseau

Figure 7. Réseau final de la MAR et illustration simplifiée du réseau avec les trois comparateurs. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)



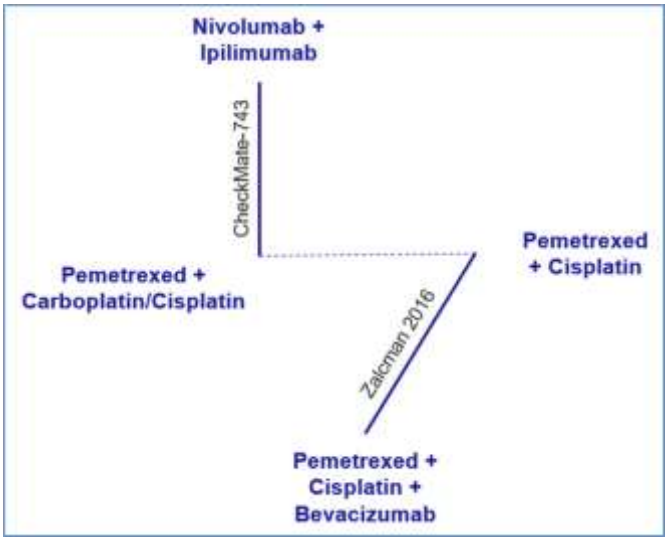


Tableau 15. Disponibilité des données d'efficacité dans les études retenues pour la comparaison indirecte. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

Essai	Comparateurs	Population totale		Sous-population épithélioïde		Sous-population non épithélioïde	
		HR	Courbe	HR	Courbe	HR	Courbe
Check-Mate-743	Nivolumab et ipilimumab versus pemetrexed et sels de platine (cisplatine ou carboplatine)	SSP : Oui SG : Oui	SSP : Oui SG : Oui	SSP : Oui SG : Oui	SSP : Oui SG : Oui	SSP : Oui SG : Oui	SSP : Oui SG : Oui
MAPS	Pemetrexed et sels de platine (cisplatine) versus bévacizumab,pemetrexed et sels de platine (cisplatine)	SSP : Oui SG : Oui	SSP : Oui SG : Oui	SSP : Non SG : Oui	SSP : Non SG : Non	SSP : Non SG : Oui	SSP : Non SG : Non

Hypothèse des risques proportionnels dans l'étude clinique CheckMate-743

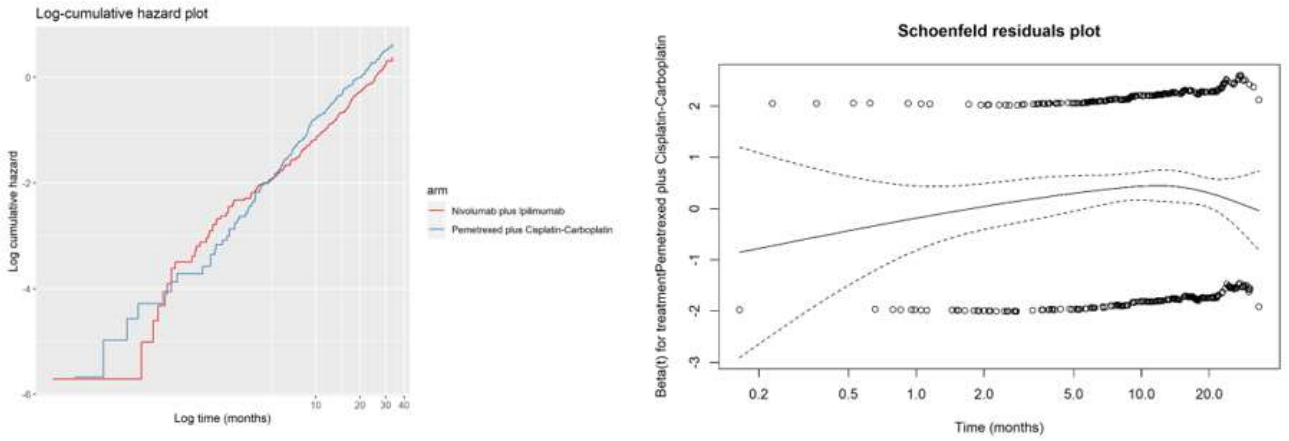
La réalisation d'une MAR pour l'extrapolation des données de survie nécessite d'investiguer en priorité l'hypothèse des risques proportionnels grâce au diagramme logarithmique des risques cumulatifs et au test de Grambsch & Therneau sur les résidus de Schoenfeld.

- **Survie globale pour la population totale**

L'hypothèse de proportionnalité des risques a été testée en observant le diagramme logarithmique des risques cumulatifs. Avec un croisement des courbes par deux fois, l'examen visuel du logarithme des SG en fonction du logarithme du temps semble témoigner d'un non-respect de l'hypothèse des risques proportionnels (**Figure 8**).

Parallèlement le test de corrélation des résidus de Schoenfeld (test de Grambsch & Therneau) est non-significatif (P=0,34) et ne permet pas de rejeter définitivement l'hypothèse des risques proportionnels. Cependant, au vu de la faible puissance de ce test statistique et de l'examen visuel, il est peu raisonnable de maintenir l'hypothèse des risques proportionnels pour la SG (**Figure 8**).

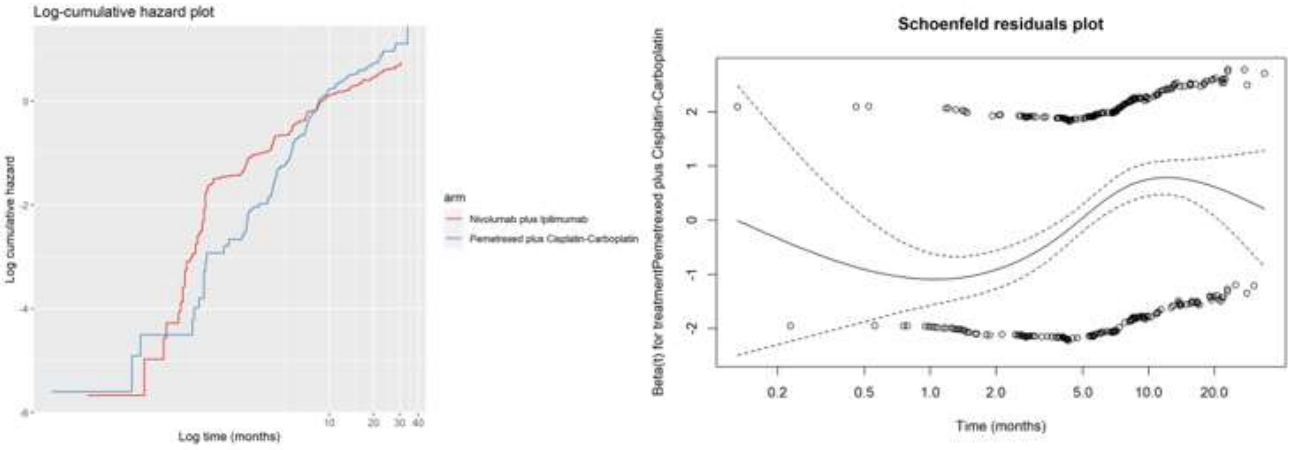
Figure 8. Graphes des logarithmes du risque cumulés et des résidus de Schoenfeld – Survie Globale - CheckMate-743. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)



– Survie sans progression pour la population totale

L'examen visuel du logarithme de la SSP permet également d'envisager un non-respect de l'hypothèse des risques proportionnels. Ceci est confirmé par le test de corrélation des résidus de Schoenfeld (test de Grambsch & Therneau) significatif (P<0,001) (**Figure 9**).

Figure 9. Graphes des logarithmes du risque cumulés et des résidus de Schoenfeld – Survie Sans Progression - CheckMate-743. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)



Au regard de ces éléments, une méthode de méta-analyse en réseau à risques non proportionnels apparaît la plus pertinente.

Comme l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas vérifiée dans l'étude clinique CheckMate-743, le laboratoire Bristol Myers Squibb a donc conduit une méta-analyse en réseau avec une méthode alternative ne dépendant pas de cette hypothèse, à savoir la méthode de Ouwens qui repose sur une approche de régression de survie (Ouwens et al. 2010).

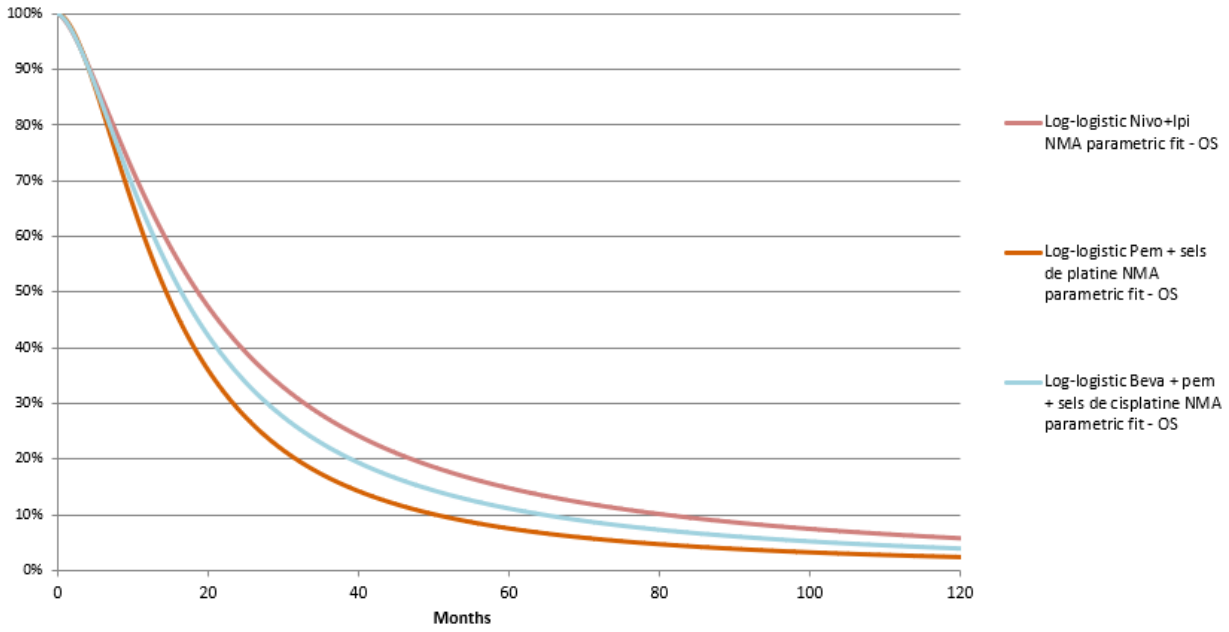
Choix des distributions paramétriques pour l'extrapolation des données de survie globale

D'un point de vue statistique, le meilleur ajustement est obtenu grâce à la fonction Log-logistique, puis par la fonction Log-normale.

Tableau 17. Qualité de l'ajustement statistique – DIC - survie globale. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

Distributions paramétriques	DIC classement	DIC
Log-logistique	1	2206,7
Log-normal	2	2227,09
Weibull	3	2313,11
Gompertz	4	2377,19
Exponentielle	5	2402,08

Figure 10. Distributions paramétriques log-logistique de la survie globale pour l'ensemble des traitements évalués. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)



Les médianes de survie globale et les proportions de patients en survie globale prédites par le modèle à partir de la fonction paramétrique Log-logistique sont présentées.

Tableau 18. Médianes de survie globale et proportions de patients en survie globale prédites à partir du modèle Log-logistique. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

Temps (année)	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Année 10	Médiane
Log-logistique Nivolumab et ipilimumab	65,8%	40,6%	27,2%	19,6%	14,9%	5,9%	18,5 mois
Log-logistique Pemetrexed et Cisplatin/ Carboplatin	57,9%	28,9%	16,6%	10,8%	7,5%	2,4%	14,4 mois
Log-logistique Bevacizumab, Pemetrexed et Cisplatin	62,0%	35,1%	22,2%	15,4%	11,4%	4,2%	16,4 mois

Au regard de ces éléments, la fonction Log-logistique sera retenue pour l'analyse de référence.

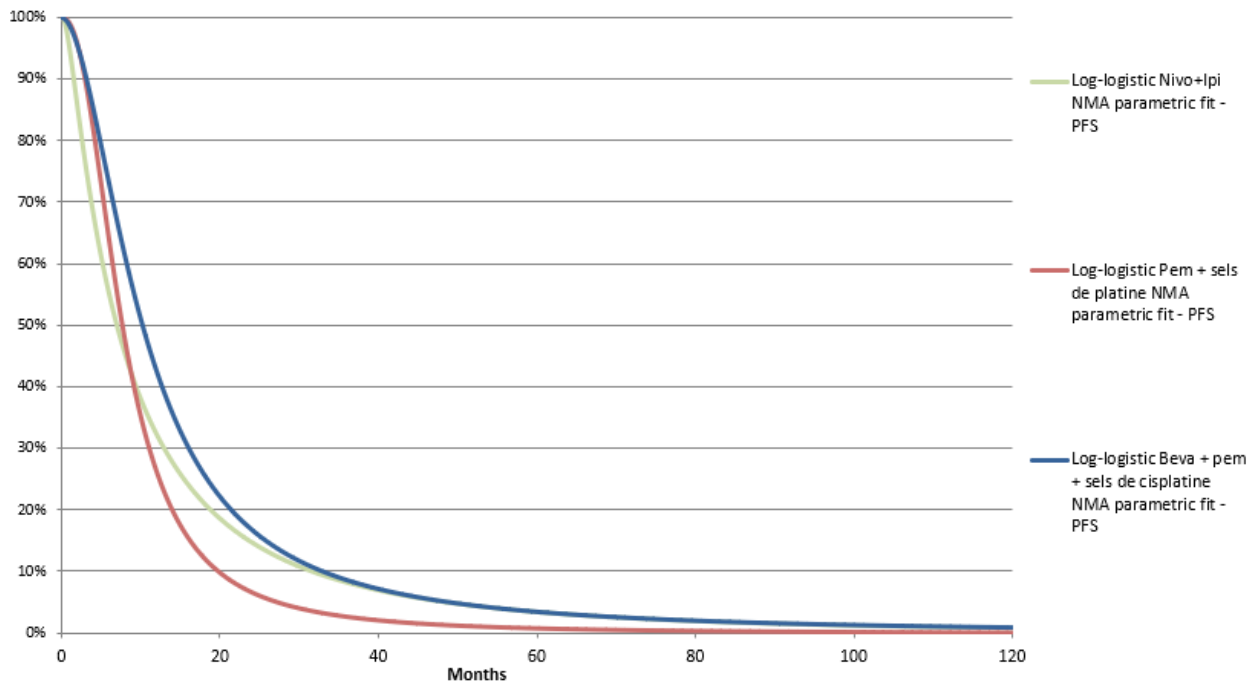
Choix des distributions paramétriques pour l'extrapolation des données de survie sans progression

D'un point de vue statistique, les meilleurs ajustements correspondent aux fonctions Log-logistique et Log normal.

Tableau 19. Qualité de l'ajustement statistique – DIC - survie sans progression. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

Distributions paramétriques	DIC classement	DIC
Log-logistique	1	2306,45
Log-normal	2	2317,61
Weibull	3	2495,39
Gompertz	4	2564,46
Exponentielle	5	2611,16

Figure 11. Distributions paramétriques log-logistique de la survie sans progression pour l'ensemble des traitements évalués ; Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)



Les médianes de survie sans progression et les proportions de patients en survie sans progression prédites par le modèle à partir de la fonction paramétrique Log-logistique sont présentées.

Tableau 20. Médianes de survie globale et proportions de patients en survie sans progression prédites à partir du modèle Log-logistique. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

Temps (année)	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Année 10	Médiane
Log-logistique Nivolumab et ipilimumab	30,8%	14,7%	9,0%	6,3%	4,7%	1,9%	7,0 mois
Log-logistique Pemetrexed et Cisplatin/ Carboplatin	26,3%	6,8%	2,8%	1,5%	0,9%	0,2%	7,7 mois

Temps (année)	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Année 10	Médiane
Log-logistique Bevacizumab, Pemetrexed et Cisplatin	42,5%	17,0%	8,9%	5,5%	3,8%	1,1%	10,2 mois

Au regard de ces éléments, la fonction Log-logistique sera retenue pour l'analyse de référence.

Pour les sous-populations histologiques :

Choix des distributions paramétriques pour l'extrapolation des données de survie sans progression et la survie globale dans la sous-population non épithélioïde

Figure 12. Distributions paramétriques - Survie globale de l'association de nivolumab et ipilimumab - sous-population non épithélioïde. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

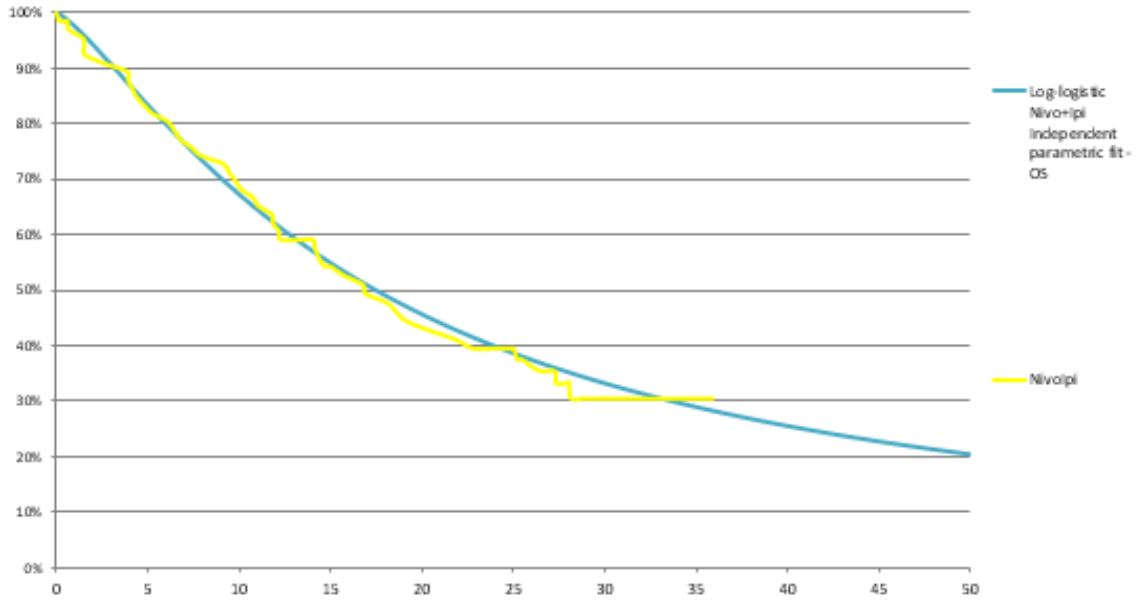


Figure 13. Distributions paramétriques - Survie globale de l'association de pemetrexed et sels de platine - sous-population non épithélioïde. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

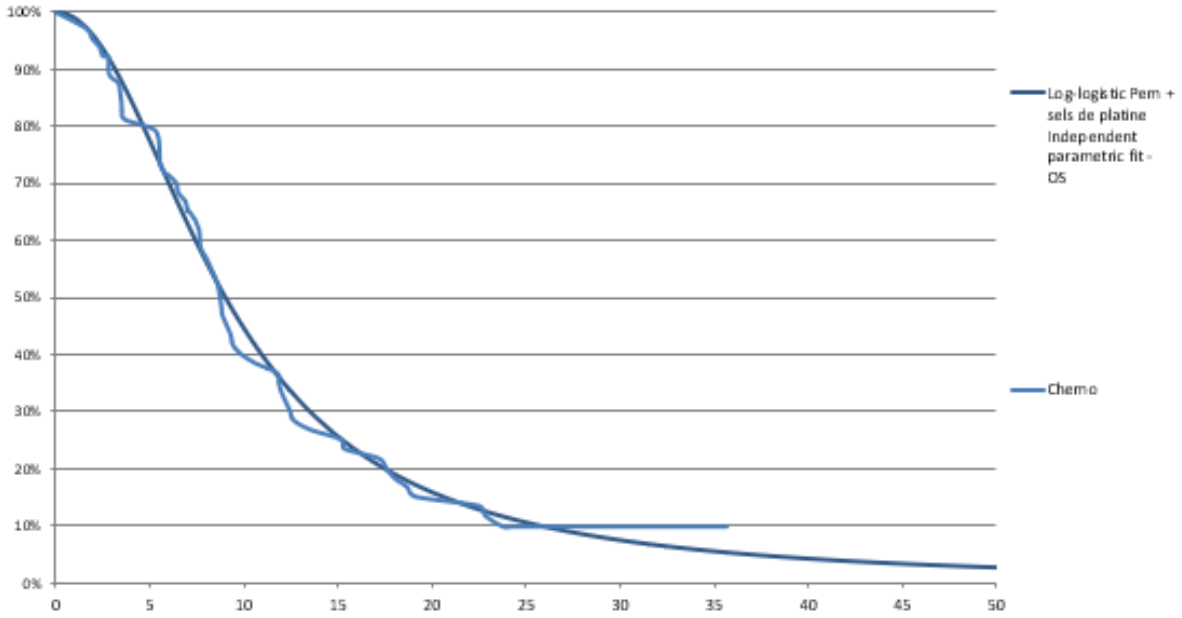


Figure 14. Distributions paramétriques - Survie sans progression de l'association nivolumab et ipilimumab - sous-population non épithélioïde. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

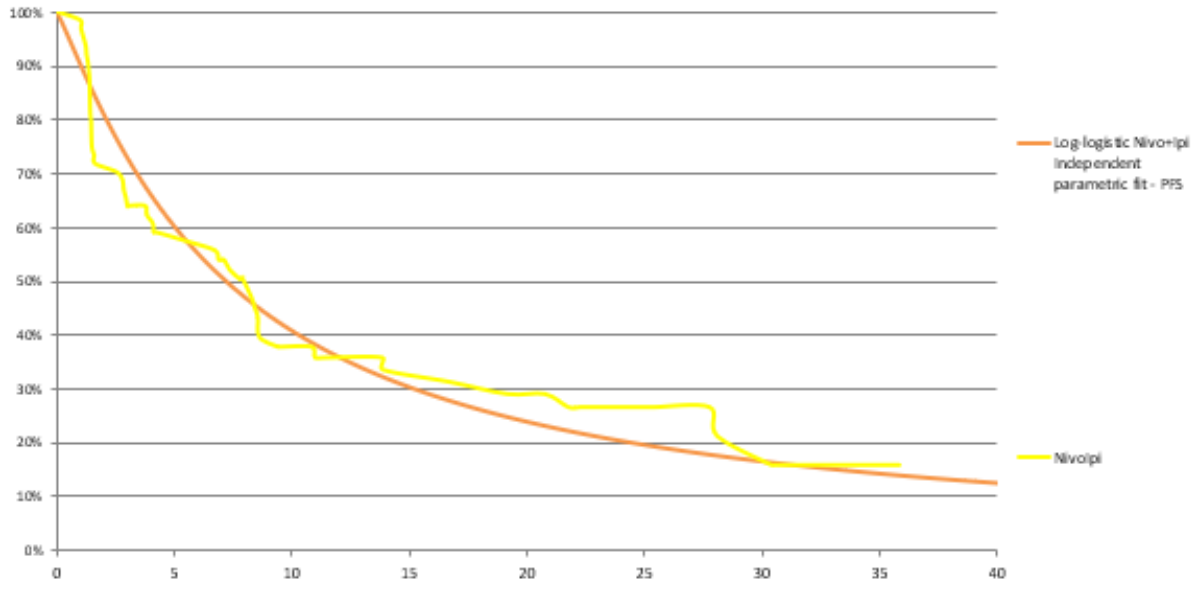
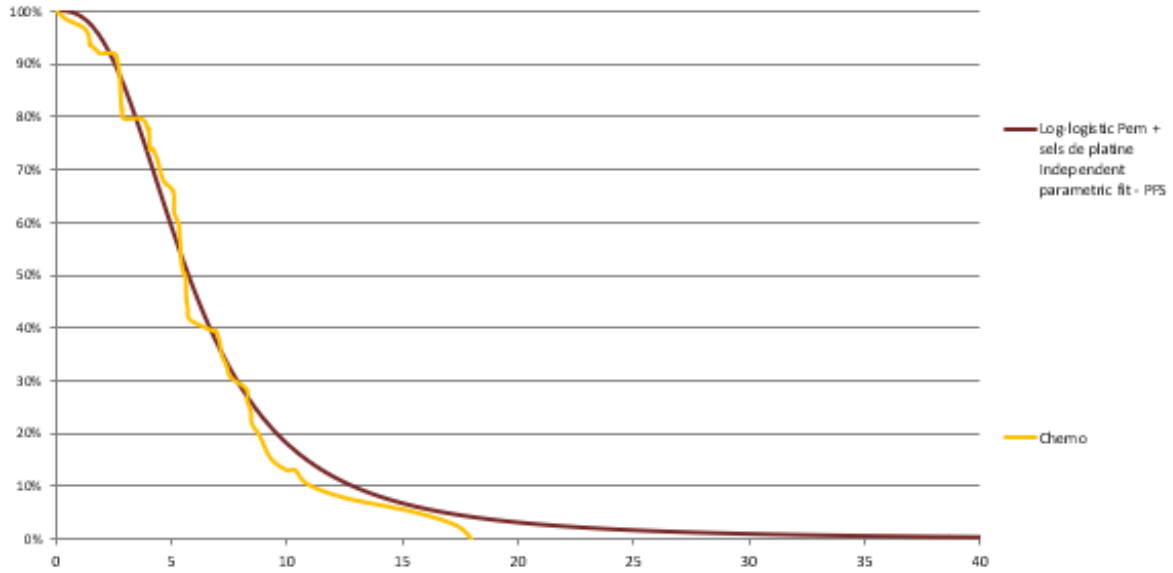


Figure 15. Distributions paramétriques - Survie sans progression de l'association pemetrexed et sels de platine - sous-population non épithélioïde. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)



Estimation des probabilités associées à la survie globale et à la survie sans progression dans la sous-population épithélioïde

Figure 16. Distributions paramétriques- Survie globale de l'association de nivolumab et ipilimumab - sous-population épithélioïde. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

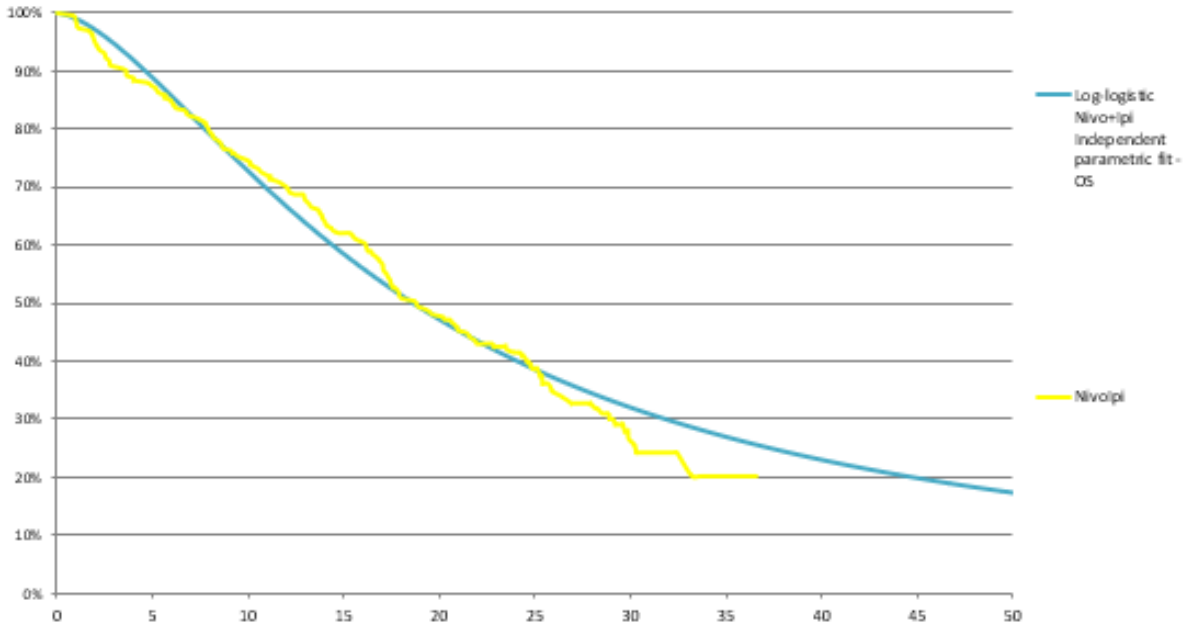


Figure 17. Distributions paramétriques - Survie globale de l'association Pemetrexed et sels de platine - sous- population épithélioïde. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

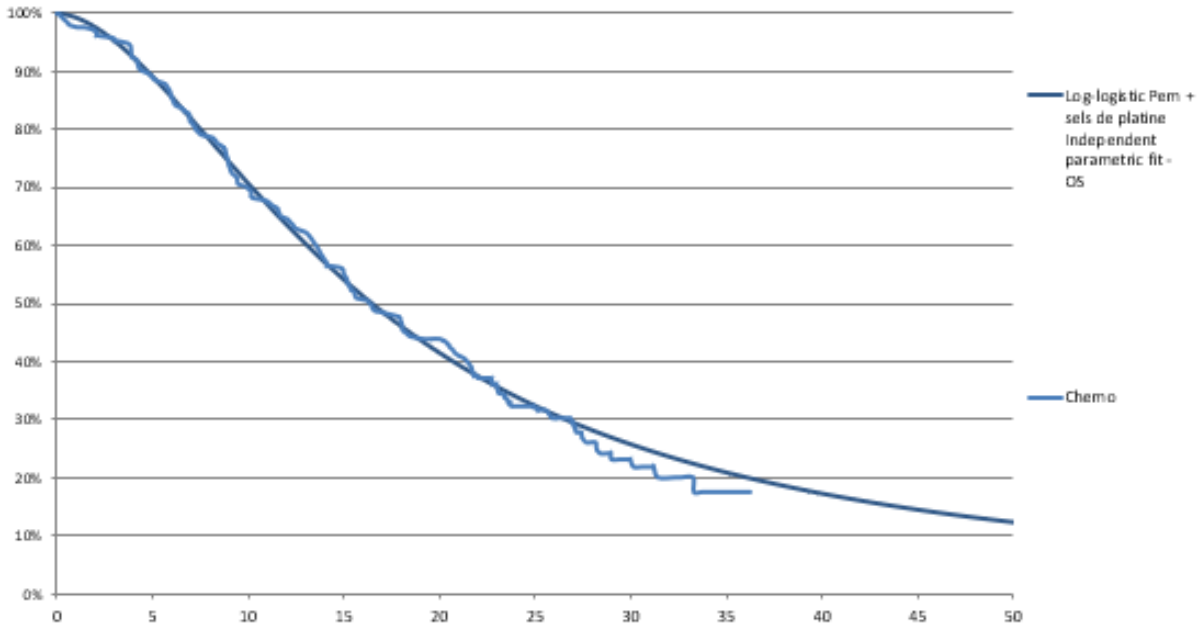


Figure 18. Distributions paramétriques- Survie sans progression de l'association Nivolumab et ipilimumab - sous-population épithélioïde. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

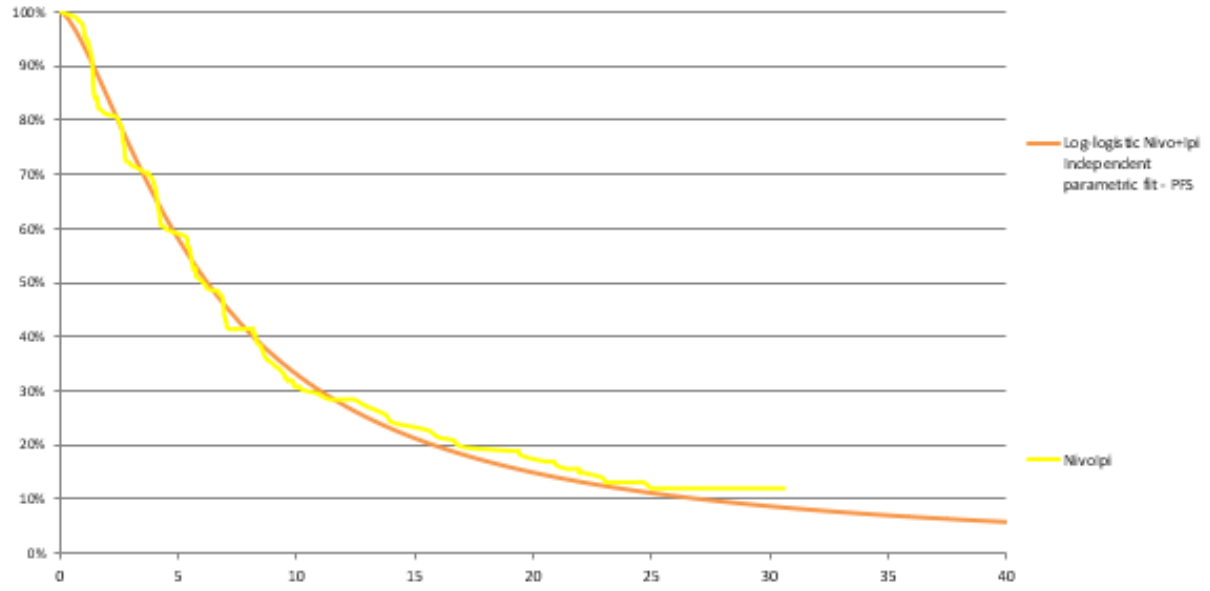
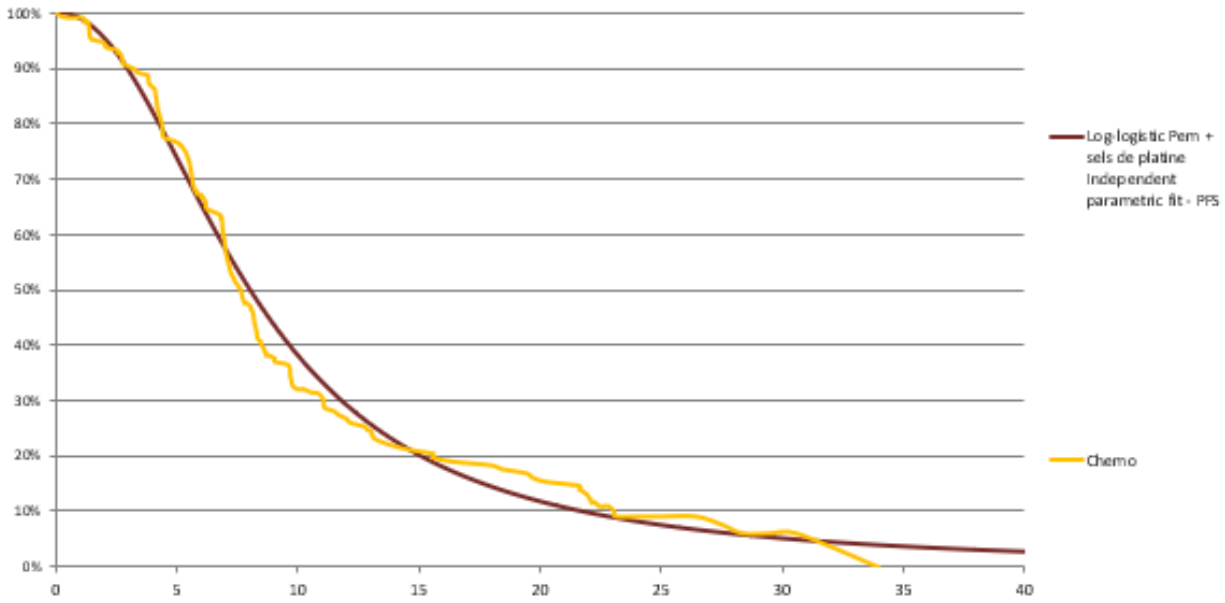


Figure 19. Distributions paramétriques - Survie sans progression de l'association Pemetrexed et sels de platine - sous-population épithélioïde. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)



4.2.3. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

4.2.3.1. Événements indésirables

Tableau 21. Probabilités des évènements indésirables inclus dans le modèle – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

	Evènement indésirable de grade 1/2 (%)			Evènement indésirable de grade 3/4 (%)		
Traitements	Nivolumab et Ipilimumab (Essai CheckMate-743)	Pemetrexed et sels de platine (Essai CheckMate-743)	Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine (Essai MAPS)	Nivolumab et Ipilimumab (Essai CheckMate-743)	Pemetrexed et sels de platine (Essai CheckMate-743)	Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine (Essai MAPS)
Fatigue	12,7%	16,9%	56,3%	3,0%	1,8%	13,5%
Pyrexie	5,3%	1,4%	NA	1,3%	0,7%	NA
Asthénie	7,7%	11,3%	NA	1,3%	4,2%	NA
Douleur thoracique non cardiaque	1,0%	0,0%	NA	1,7%	0,4%	NA
Douleur thoracique	0,0%	0,4%	NA	1,3%	1,1%	NA
Diarrhée	18,3%	7,4%	NA	4,0%	0,7%	0,5%
Colite	1,0%	0,4%	NA	2,3%	0,4%	NA
Nausée	10,0%	34,2%	70,3%	0,7%	2,5%	8,1%
Vomissement	2,7%	12,7%	NA	0,0%	2,1%	0%
Dyspnée	1,7%	0,4%	NA	2,3%	3,2%	NA
Embolisme pulmonaire	0,7%	0,4%	NA	1,0%	1,1%	NA
Pneumonie	0,0%	0,4%	NA	0,0%	1,8%	NA
Diminution de l'appétit	9,0%	16,9%	NA	1,0%	1,4%	NA
Hypokaliémie	1,0%	0,4%	NA	0,7%	1,1%	NA
Hyponatrémie	1,0%	1,4%	NA	1,7%	1,4%	NA
Augmentation de la lipase	3,0%	0,0%	NA	5,3%	0,4%	NA
Augmentation de l'amylase	4,7%	0,4%	NA	3,0%	0,4%	NA
Augmentation de l'alanine aminotransférase	4,3%	0,7%	NA	2,0%	0,0%	NA
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	3,3%	0,4%	NA	1,7%	0,0%	NA
Syncope	0,0%	0,0%	NA	1,3%	0,4%	NA
Anémie	2,0%	25,0%	66,2%	2,7%	29,6%	7,2%

	Evènement indésirable de grade 1/2 (%)			Evènement indésirable de grade 3/4 (%)		
Traitements	Nivolumab et Ipilimumab (Essai CheckMate-743)	Pemetrexed et sels de platine (Essai CheckMate-743)	Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine (Essai MAPS)	Nivolumab et Ipilimumab (Essai CheckMate-743)	Pemetrexed et sels de platine (Essai CheckMate-743)	Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine (Essai MAPS)
Neutropénie	0,0%	13,7%	33,8%	1,0%	13,7%	44,1%
Neutropénie fébrile	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	15,8%	1,8%
Thrombocytopénie	0,3%	7,0%	48,6%	0,0%	0,0%	9,9%
Leucopénie	0,0%	4,9%	0,0%	0,0%	2,8%	NA
Pancytopénie	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,8%	NA
Hypertension	0,0%	0,0%	31,5%	2,0%	0,4%	23,0%
Fonction hépatique anormale	0,0%	0,0%	35,1%	1,7%	0,0%	0%
Diminution du nombre de plaquettes	0,0%	0,0%	NA	0,0%	1,1%	NA
Fibrillation auriculaire	0,0%	0,0%	0,0%	0,7%	1,1%	NA
Anorexie	NA	NA	31,5%	NA	NA	2,3%
Augmentation de la créatinémie	NA	NA	35,1%	NA	NA	3,6%
Evènements thrombo-embolitiques artériels et veineux	NA	NA	1,4%	NA	NA	5,9%
Evènements cardio-vasculaires	NA	NA	32,9%	NA	NA	28,8%
Sepsis	NA	NA	0,0%	NA	NA	1,4%

4.2.3.2. Arrêts de traitement

Construction de la courbe de TTD du bras bévacizumab + pemetrexed + sels de platine

Dans l'étude MAPS, la proportion de patients ayant arrêté le traitement pour d'autres raisons que la progression de la maladie (après 39,7 mois de suivi médian, soit 173 cycles du modèle) est connue ; elle est de 36,2% des patients de l'étude, soit un taux constant hebdomadaire de 0,021%.

Ce taux a été calculé grâce à la formule suivante :

$$\left(\frac{(1+0{,}3662)^{\left(\frac{1}{172{,}62}\right)-1}}{100}\right)\times 100$$

Pour modéliser la proportion de patients qui arrêtent le traitement pour d'autres raisons que la progression de la maladie, il est fait l'hypothèse que ces patients arrêtent le traitement avant la progression de la maladie. La durée de du bévacizumab, pemetrexed et sels de platine a ensuite été construite à

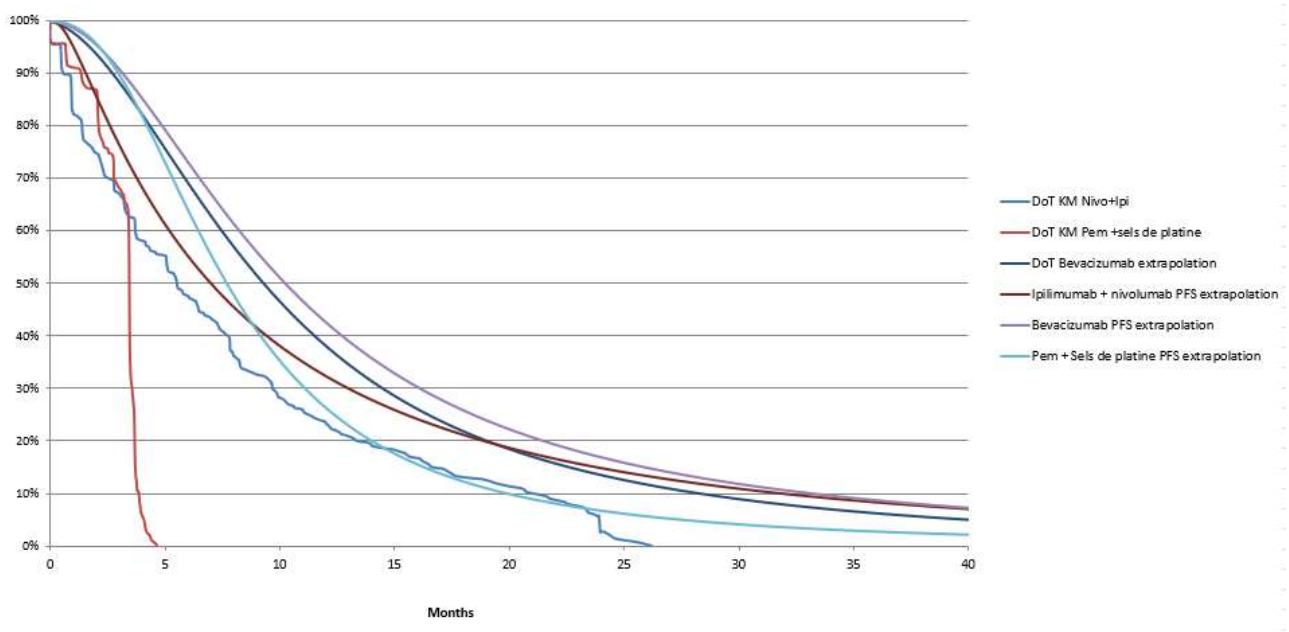
partir des courbes d'extrapolations de données de survie sans progression et du taux d'arrêt de traitement pour d'autres raison que la progression de la maladie. En effet, l'extrapolation des données de survie sans progression permet de calculer un taux hebdomadaire de progression de la maladie, auquel s'ajoute le taux d'arrêt de traitement pour d'autres raison que la progression.

Cette probabilité qu'ont les patients de progresser à chaque cycle du modèle est calculé grâce à la formule suivante :

$$Probabilité\ de\ progression_t = 1 - \left(\frac{Proportion\ de\ patient\ en\ SSP_{t-1}}{Proportion\ de\ patient\ en\ SSP_t}\right)$$

Les courbes de durée de traitements (TTD) des trois comparateurs du modèle est présenté dans la Figure 20.

Figure 20. Durée de traitement des comparateurs inclus dans le modèle – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)



4.2.3.3. Instauration d'un traitement post-progression

Tableau 22. Distributions des traitements ultérieurs selon le traitement de 1ère ligne - CheckMate-743 – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

Source : CheckMate-743	Nivolumab et ipilimumab	Pemetrexed et sels de platine	Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine (hypothèse)
Proportion de patients recevant au moins un traitement ultérieur	42,5%		
Nivolumab	6,9%	53,3%	53,3%
Association de bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	15,4%	7,2%	7,2%
Monothérapie : Sels de platine ou Gemcitabine	6,9%	42,5%	42,5%
Association de pemetrexed et sels de platine	93,1%	43,4%	43,4%

Source : CheckMate-743	Nivolumab et ipilimumab	Pemetrexed et sels de platine	Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine (hypothèse)
Proportion totale pour toutes les lignes ultérieures	123,1%	146,3%	146,3%

Tableau 23. Distributions des traitements ultérieurs (2ème ligne et plus) selon le traitement de 1ère ligne (Scénario 5) Etude BMS transversale, France – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

	Nivolumab et ipilimumab	Pemetrexed et sels de platine	Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine
Proportion de patients recevant au moins un traitement ultérieur	53%		
Nivolumab	0%*	16%	16%
Association de bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	2%*	1%	1%
Monothérapie : Sels de platine ou Gemcitabine	106%*	94%	94%
Association de pemetrexed et sels de platine	28%*	24%	24%
Proportion totale pour toutes les lignes ultérieures	136%	136%	136%

***Proportions recalculées sur l'hypothèse d'une d'une non reprise d'immunothérapie après l'association de nivolumab et ipilimumab**

Tableau 24. Durée moyenne des traitements ultérieurs – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

	Durée moyenne pour l'ensemble des interventions
Nivolumab (MAPS-2)	3 mois
Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine (Waterhouse et al.)	1,7 mois
Chimiothérapie (Waterhouse et al.)	1,7 mois
Pemetrexed et sels de platine (Waterhouse et al.)	1,7 mois

4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.3.1.1. Sources de données

Les sources identifiées pour documenter les utilités du modèle sont les suivantes :

- Les données expérimentales avec l'étude CheckMate-743 ;
- Les données de la littérature.

La proportion de patients ayant répondu aux questionnaires EQ-5D-3L dans les deux bras de traitements de l'essai clinique CheckMate-743 est présentée.

Tableau 25. Taux de réponse au questionnaire EQ-ED-3L au cours de l'essai CheckMate-743 Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

Temps de l'évaluation de la qualité de vie dans l'étude clinique	Nivolumab et ipilimumab		Pemetrexed et sels de platine	
	Taux de réponse sur l'ensemble des patients inclus	Taux de réponse sur les patients à risque	Taux de réponse sur l'ensemble des patients inclus	Taux de réponse sur les patients à risque
A l'inclusion	92,7% (281/303)	92,7% (281/303)	86,4% (261/302)	86,4% (261/302)
Semaine 2	75,6% (229/303)	80,4% (229/285)	-	-
Semaine 3	-	-	78,8% (238/302)	87,2% (238/273)
Semaine 4	70,3% (213/303)	80,7% (213/264)	-	-
Semaine 6	67,0% (203/303)	80,9% (203/251)	76,5% (231/302)	88,5% (231/261)
Semaine 8	60,1% (182/303)	78,4% (182/232)	-	-
Semaine 9	-	-	69,9% (211/302)	83,7% (211/252)
Semaine 10	62,7% (190/303)	84,8% (190/224)	-	-
Semaine 12	63,0% (191/303)	90,5% (191/211)	67,2% (203/302)	91,0% (203/223)
Semaine 18	55,4% (168/303)	89,8% (168/187)	34,4% (104/302)	99,0% (104/105)
Semaine 24	48,5% (147/303)	89,6% (147/164)	4,6% (14/302)	100,0% (14/14)
Semaine 30	39,9% (121/303)	86,4% (121/140)	8,9% (27/302)	100,0% (27/27)
Semaine 36	33,0% (100/303)	85,5% (100/117)	3,3% (10/302)	100,0% (10/10)
Semaine 42	29,4% (89/303)	88,1% (89/101)	3,3% (10/302)	100,0% (10/10)
Semaine 48	26,1% (79/303)	91,9% (79/86)	2,6% (8/302)	100,0% (8/8)
Semaine 60	20,8% (63/303)	90,0% (63/70)	2,0% (6/302)	100,0% (6/6)
Semaine 72	17,2% (52/303)	91,2% (52/57)	0,3% (1/302)	100,0% (1/1)
Semaine 84	12,5% (38/303)	92,7% (38/41)	0,0% (0/302)	NA
Semaine 96	9,2% (28/303)	90,3% (28/31)	0,0% (0/302)	NA
Semaine 108	2,3% (7/303)	77,8% (7/9)	0,0% (0/302)	NA
Semaine 120	0,7% (2/303)	100,0% (2/2)	0,0% (0/302)	NA
Période de suivi 1	46,5% (141/303)	100,0% (141/141)	50,0% (151/302)	100,0% (151/151)
Période de suivi 2	37,3% (113/303)	100,0% (113/113)	41,1% (124/302)	99,2% (124/125)

Les désutilités issues de la littérature et associées aux événements indésirables sont présentées.

Tableau 26**. Valeurs de désutilité associées au évènements indésirables de grade 3 et 4 Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)**

Evénements indésirables	Désutilité	Source ou hypothèse d'équivalence
Fatigue	0,07346	Nafees et al. (2008)
Pyrexie	0,110	Beusterien et al. (2010)
Asthénie	0,073	Nafees et al. (2008)

Evénements indésirables	Désutilité	Source ou hypothèse d'équivalence
Douleur de poitrine non cardiaque	0,069	Doyle et al. (2008)
Douleur de poitrine	0,069	Doyle et al. (2008)
Diarrhée	0,0468	Nafees et al. (2008)
Colite	0,0468	Equivalent à la désutilité associée à l'EI « diarrhée »
Nausée	0,04802	Nafees et al. (2008)
Vomissement	0,04802	Nafees et al. (2008)
Dyspnée	0,05	Doyle et al. (2008)
Embolisme pulmonaire	0,20	Equivalent à la désutilité associée à l'EI « pneumonie »
Pneumonie	0,20	Beusterien et al. (2010)
Diminution de l'appétit	0,04802	Nafees et al. (2008)
Hypokaliémie	0,04802	Equivalent à la désutilité associée à l'EI « hyponatrémie »
Hyponatrémie	0,04802	Nafees et al. (2008)
Augmentation de la lipase	0,00	EI non symptomatique, absence de désutilité
Augmentation de l'amylase	0,00	EI non symptomatique, absence de désutilité
Augmentation de l'ALAT	0,00	EI non symptomatique, absence de désutilité
Augmentation de l'ASAT	0,00	EI non symptomatique, absence de désutilité
Syncope	0,20	Equivalent à la désutilité associée à l'EI « embolisme pulmonaire »
Anémie	0,119	Swinburn et al. (2010)
Neutropénie	0,08973	Nafees et al. (2008)
Neutropénie fébrile	0,09002	Nafees et al. (2008)
Thrombocytopénie	0,108	Tolley et al. (2012)
Leucopénie	0,08973	Nafees et al. (2008)
Pancytopénie	0,08973	Nafees et al. (2008)
Hypertension	0,153	Swinburn et al. (2010)
Fonction anormale du foie	0,00	EI non symptomatique, absence de désutilité
Diminution du nombre de plaquette	0,108	Tolley et al. (2012)
Fibrillation atriale	0,153	Equivalent à la désutilité associée à l'EI « hypertension »
Augmentation de la concentration de la créatinine	0,00	EI non symptomatique, absence de désutilité
Evènements thromboemboliques artériels et veineux	0,153	Equivalent à la désutilité associée à l'EI « hypertension »
Evènements cardiovasculaires	0,153	Equivalent à la désutilité associée à l'EI « hypertension »
Anorexie	0,04802	Nafees et al. (2008)
Sepsis	0,192	Tolley et al. (2012)

4.3.1.2. Méthode d'estimation

Les résultats des questionnaires de l'étude CheckMate-743 ont été valorisés à l'aide de la matrice de pondération des préférences de la population française (Chevalier et. al).

Les scores d'utilité ont été estimées par un modèle linéaire mixte, qui tient compte des mesures répétées de l'EQ-5D-3L par patient dans un état de santé (MMRM). Les scores moyens d'utilité par état de santé, spécifique ou non des traitements reçus sont présentés.

Tableau 27. Scores d'utilité moyen par état de santé et par traitement Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

	Scores d'utilité spécifique des traitements reçus		**Scores d'utilité non spécifique des traitements reçus (Analyse de référence)**
	Nivolumab et ipilimumab	Pemetrexed et sels de platine	
Score d'utilité moyen en Survie sans progression (IC95%)	0,720 (0,693–0,746)	0,712 (0,685–0,739)	0,716 (0,697–0,735)
Score d'utilité moyen en Survie post-progression (IC95%)	0,613 (0,583–0,643)	0,538 (0,506–0,570)	0,580 (0,558–0,602)

Tableau 28. Synthèse des hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

Libellé	**Hypothèse**	**Justification/référence**	**Analyses de sensibilité**
Scores d'utilité associés aux états de santé	Utilités issues de l'étude CheckMate-743	Etude pivot avec collecte des questionnaires EQ-5D-3L	Non
	Utilités en pré- et post-progression stables sur toute la durée des états de santé respectif	Données de qualité de vie recueillies à l'inclusion (pré-progression) et au moment de la progression	Scénario 4A Utilités dépendantes du temps avant le décès des patients
	Utilités indépendantes du traitement reçu	Approche homogène entre tous les traitements, notamment au regard de l'inclusion d'un comparateur externe à l'étude clinique (bévacizumab, pemetrexed et sels de platine)	Scénario 4B Utilités dépendantes du traitement reçu, sans prise en considération des désutilités associées aux EI Hypothèse pour le comparateur externe d'équivalence avec le bras pemetrexed et sels de platine
Désutilité associée aux EI	Désutilités issues de la littérature	Absence de données spécifiques des EI dans l'essai CheckMate 743	

4.4. Mesure et valorisation des coûts

4.4.1. Coût d'acquisition des traitements

Tableau 29. Posologies de traitements en survie sans progression – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

Traitement	Posologie	Durée de traitement	Sources
Nivolumab et ipilimumab	Nivolumab : 360mg, toutes les 3 semaines	Durée maximum de 2 ans	RCP et Etude clinique CheckMate 743
	Ipilimumab : 1 mg/kg, toutes les 6 semaines	Durée maximum de 2 ans	
Pemetrexed et Cisplatine ou Carboplatine	Pemetrexed : 500 mg/m2, tous les 21 jours	6 cycles de 21 jours	RCP et Etude clinique CheckMate 743
	Cisplatine : 75 mg/m2, tous les 21 jours	6 cycles de 21 jours	
	Carboplatine : 400 mg /m2, tous les 21 jours	6 cycles de 21 jours	
Bévacizumab, Pemetrexed et Cisplatine ou Carboplatine	Bévacizumab : 15 mg/kg, tous les 21 jours	Jusqu'à progression de la maladie	Etude clinique MAPS
	Pemetrexed : 500 mg/m2, tous les 21 jours	6 cycles de 21 jours	RCP et Etude clinique CheckMate 743
	Cisplatine : 75 mg/m2, tous les 21 jours	6 cycles de 21 jours	
	Carboplatine : 400 mg /m2, tous les 21 jours	6 cycles de 21 jours	

L'hypothèse d'une optimisation du nombre de conditionnements a été faite pour calculer le coût des doses de traitements dans le modèle.

Tableau 30. Coût d'acquisition des traitements en survie sans progression – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

Traitement	Financement	Conditionnement	PPTTC par conditionnement
Nivolumab	Hors GHS	Flacon de 4 ml	413,53 €
	Hors GHS	Flacon de 10 ml	1 033,82 €
	Hors GHS	Flacon de 24 ml	2 481,18 €
Ipilimumab	Hors GHS	Flacon de 10 ml	2 930,27 €
	Hors GHS	Flacon de 40 ml	11 721,08 €
Pemetrexed	Hors GHS	Poudre pour solution à diluer de 100 mg	130,15 €
	Hors GHS	Poudre pour solution à diluer de 500 mg	619,09 €
Bévacizumab	Hors GHS	Flacon de 4 ml	168,59 €
	Hors GHS	Flacon de 16 ml	620,40 €

4.4.2. Coût d'administration des traitements

Tableau 31. Coût de l'administration intraveineuse – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

GHM	N séjours Scansanté 2019, Public	N séjours Scansanté 2019, Privé	Coût complet hors structure, Public €2018	Coût complet hors structure, Privé €2018	Coût complet sans les spécialités en sus, Public €2018	Coût complet sans les spécialités en sus, Privé €2018
28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances »	2 099 145 (73%)	760 486 (27%)	1 170,85 €	939,29 €	471,67 €	249,60 €
Coût moyen agrégé €2018	412,62 €					
Coût actualisé €2021	406,01 €					
Coûts avec transports €2021	514,48 €					

4.4.3. Coût du suivi médical

Tableau 32. Ressources pour le suivi des patients dans les différents états de santé du modèle – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

Ressource	Fréquence par état de santé		Source
	Survie sans progression	Survie post-progression	
Consultations médicales			
Médecin généraliste	1 visite tous les 3 mois	1 visite tous les 3 mois	Hypothèse
Oncologue	1 visite toutes les 6 semaines	1 visite toutes les 6 semaines	CheckMate 743
Pneumologue	1 visite toutes les 6 semaines	1 visite toutes les 6 semaines	
Actes techniques			
Scanographie du thorax	1 fois toutes les 6 semaines	1 fois toutes les 6 semaines	CheckMate 743

Tableau 33. Ressources pour le suivi des patients selon les traitements administrés du modèle – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

Ressource	Fréquence par traitements administrés			Source
	Nivolumab et ipilimumab	**Pemetrexed et sels de platine**	**Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine**	
Actes de biologie médicale				
Hémogramme	1 fois toutes les 6 semaines	1 fois toutes les 6 semaines	1 fois toutes les 6 semaines	Check-Mate743
Ionogramme	1 fois toutes les 6 semaines	1 fois toutes les 6 semaines	1 fois toutes les 6 semaines	
ASAT/ALAT	1 fois toutes les 6 semaines	1 fois toutes les 6 semaines	1 fois toutes les 6 semaines	

Ressource	Fréquence par traitements administrés			Source
	Nivolumab et ipilimumab	Pemetrexed et sels de platine	Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	
Protéinurie	1 fois toutes les 6 semaines	1 fois toutes les 6 semaines	1 fois toutes les 6 semaines	
Phosphatases alcalines	1 fois toutes les 6 semaines	1 fois toutes les 6 semaines	1 fois toutes les 6 semaines	
TSH	1 fois toutes les 6 semaines	0 fois par semaine	0 fois par semaine	

Tableau 34. Valorisation des consultations médicales – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

Médecin	Nombre total d'actes réalisés - 2018	Honoraires totaux - 2018	Coût moyen calculé par consultation (en € 2018)	Coût actualisé (en € 2021), sans transport
Médecin généraliste	214 067 148	6 850 811 420,98 €	32,00 €	32,07€
Oncologue	1 034 536	37 676 038,42 €	36,42 €	37,18 €
Pneumologue	3 369 905	207 460 071,19 €	61,56 €	62,86 €

Tableau 35. Valorisation des actes techniques – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

Acte	Libellé	Code acte	Tarif (en €)
Scanographie du thorax	Scanographie du thorax, avec injection intraveineuse de produit de contraste	ZBQH001	25,27 €

Tableau 36. Valorisation des actes biologiques – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

Acte de biologie	Désignation	Code NABM	Cotation	Tarif (en €)
Hémogramme	Hémogramme y compris plaquettes (NFS, NFP)	1104	25B	6,75 €
Ionogramme	Sang : ionogramme complet (na + k + cl + co2 + protides)	1610	22B	5,94 €
ASAT/ALAT	Transaminases (ALAT et ASAT, TGP et TGO) (sang)	0522	10B	2,70 €
Protéinurie	Ur. : albuminurie : dosage	1133	14B	3,78 €
Phosphatases alcalines	Phosphatase alcaline osseuse (dosage) (sang)	7309	90B	24,30 €
TSH	T.S.H. (sang)	1208	24B	6,48 €
Forfait sécurité pour le traitement d'un échantillon sanguin	Forfait de sécurité pour échantillon sanguin	9105	5B	1,35 €
Forfait de prise en charge pré-analytique du patient	Forfait de prise en charge pré-analytique du patient	9005	17B	4,59 €
Prélèvement par ponction veineuse directe		4,725 €		

4.4.4. Coût de prise en charge des effets indésirables

Tableau 37. Valorisation des évènements indésirables inclus dans le modèle – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

Type d'EI	Grade	Coût (€2021)	Référence
Fatigue	1-2	39,11 €	Mickisch et al 2010
	3-4	1 373,90 €	ENCC 2018
Pyrexie	1-2	84,75 €	Mickisch et al 2010
	3-4	1 564,18 €	ENCC 2018
Asthénie	1-2	39,11 €	Mickisch et al 2010
	3-4	1 373,90 €	ENCC 2018
Douleur thoracique non cardiaque	1-2	Non disponible	-
	3-4	1 009,95 €	ENCC 2018
Douleur thoracique	1-2	Non disponible	-
	3-4	1 009,95 €	ENCC 2018
Diarrhée	1-2	44,55 €	Mickisch et al 2010
	3-4	1 643,56 €	ENCC 2018
Colite	1-2	44,55 €	Mickisch et al 2010
	3-4	1 643,56 €	ENCC 2018
Nausée	1-2	79,32 €	Mickisch et al 2010
	3-4	1 139,52 €	ENCC 2018
Vomissement	1-2	79,32 €	Mickisch et al 2010
	3-4	1 139,52 €	ENCC 2018
Dyspnée	1-2	71,85€	Mickisch et al 2010
	3-4	1 189,84 €	ENCC 2018
Embolisme pulmonaire	1-2	Non disponible	-
	3-4	3 668,55 €	ENCC 2018
Pneumonie	1-2	113,56 €	Lafuma et al. 2018
	3-4	3 498,43 €	ENCC 2018
Diminution de l'appétit	1-2	39,11 €	Mickisch et al 2010
	3-4	3 736,38 €	ENCC 2018
Hypokaliémie	1-2	Non disponible	-
	3-4	2 556,80 €	ENCC 2018
Hyponatrémie	1-2	Non disponible	-
	3-4	3 595,06 €	ENCC 2018
Augmentation de la lipase	1-2	Non disponible	-
	3-4	1 004,81 €	ENCC 2018

Type d'EI	Grade	Coût (€2021)	Référence
Augmentation de l'amylase	1-2	Non disponible	-
	3-4	1 004,81 €	ENCC 2018
Augmentation de l'alanine aminotransférase	1-2	Non disponible	-
	3-4	1 480,74 €	ENCC 2018
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	1-2	Non disponible	-
	3-4	1 480,74 €	ENCC 2018
Syncope	1-2	Non disponible	-
	3-4	1 576,48 €	ENCC 2018
Anémie	1-2	1 691,84 €	Mickisch et al 2010
	3-4	1 874,16 €	ENCC 2018
Neutropénie	1-2	541,13 €	Mickisch et al 2010
	3-4	3 479,78 €	ENCC 2018
Neutropénie fébrile	1-2	541,13 €	Mickisch et al 2010
	3-4	3 479,78 €	ENCC 2018
Thrombocytopénie	1-2	541,13 €	Mickisch et al 2010
	3-4	3 219,99 €	ENCC 2018
Leucopénie	1-2	541,13 €	Mickisch et al 2010
	3-4	3 479,78 €	ENCC 2018
Pancytopénie	1-2	541,13 €	Mickisch et al 2010
	3-4	4 843,13 €	ENCC 2018
Hypertension	1-2	162,99 €	Mickisch et al 2010
	3-4	1 897,07 €	ENCC 2018
Fonction hépatique anormale	1-2	Non disponible	-
	3-4	1 389,30 €	ENCC 2018
Diminution du nombre de plaquettes	1-2	541,13 €	Mickisch et al 2010
	3-4	3 219,99 €	ENCC 2018
Fibrillation auriculaire	1-2	Non disponible	-
	3-4	2 106,62 €	ENCC 2018
Anorexie	1-2	39,11 €	Mickisch et al 2010
	3-4	3 736,38 €	ENCC 2018
Créatininémie élevé	1-2	665,66 €	ENCC 2018
	3-4	1 667,51 €	ENCC 2018
Evènements thromboemboliques artériels et veineux	1-2	482,03 €	Mickisch et al 2011
	3-4	3 605,19 €	ENCC 2018

Type d'EI	Grade	Coût (€2021)	Référence
Evènements cardiovasculaires	1-2	1 192,69 €	ENCC 2018
	3-4	3 836,06 €	ENCC 2018
Sepsis	1-2	2 255,31 €	ENCC 2018
	3-4	4 460,17 €	ENCC 2018

4.4.5. Coût des transports sanitaires

Tableau 38. Coût de transport – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

Transport	N transports effectués en 2015	Montants remboursés en 2015	Coût moyen d'un trajet en €2015	Distribution
Ambulances	14 547 132	1 321 738 525 €	90,9 €	23%
Véhicule sanitaires légers (VSL)	20 860 009	684 841 667 €	32,8 €	33%
Taxis	27 919 779	1 366 326 774 €	48,9 €	44%
Coût agrégé en €2015	53,26 €			
Coût actualisé en €2021	54,24 €			
Coût aller-retour €2021	108,47 €			

4.4.6. Coût des traitements ultérieurs

Tableau 39. Posologies des traitements ultérieurs – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

Traitement		Posologie considérée dans le modèle	Durée de traitement	Source
Nivolumab		OPDIVO : 360 mg, toutes les 3 semaines	Durée maximum de 2 ans	CheckMate-743
Pemetrexed et Cisplatine ou Carboplatine		Pemetrexed : 500 mg/m2, tous les 21 jours	6 cycles de 21 jours	
		Cisplatine : 75 mg/m2, tous les 21 jours	6 cycles de 21 jours	
		Carboplatine : 400 mg /m2, tous les 21 jours	6 cycles de 21 jours	
Bévacizumab, Pemetrexed et Cisplatine ou Carboplatine		Bévacizumab : 15 mg/kg, tous les 21 jours	Jusqu'à progression de la maladie	
		Pemetrexed : 500 mg/m2, tous les 21 jours	6 cycles de 21 jours	
		Cisplatine : 75 mg/m2, tous les 21 jours	6 cycles de 21 jours	
		Carboplatine : 400 mg /m2, tous les 21 jours	6 cycles de 21 jours	
Chimiothérapie	Gemcitabine	1250 mg / m2 1x par semaine pendant 2 semaines puis 1 semaine d'arrêt	6 cycles de 21 jours	
	Vinorelbine	60 mg/ m2 1x par semaine	6 cycles de 21 jours	
		30 mg/ m2 1x par semaine	6 cycles de 21 jours	

4.4.7. Coût de soins de fin de vie

Tableau 40. Valorisation des coûts de fin de fins, tous lieux de décès confondus – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

Lieu de décès	Distribution (%)	Coût pondéré (2021)
Hôpital ou Clinique	59,20	7 442,10 €
MCO	83,30	7 516,36 €
SSR	10,80	8 985,78 €
HAD	5,80	3 629,52 €
Maison de retraite	13,50	32,07 €
Maison domicile	26,00	32,07 €
Autres	1,30	32,07 €
Total, tous lieux confondus	4418,81 €	

4.5. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.5.1. Présentation des résultats de l'analyse de référence

Les résultats actualisés en termes d'années de vie gagnées (AVs) et de QALYs de l'analyse de référence sont présentés pour nivolumab et ipilimumab et pour chaque comparateur inclus.

Tableau 41. Résultats actualisés de l'analyse de référence en années de vie (AVs) et en QALYs

Intervention	AVs	QALYs
Nivolumab et ipilimumab	2,240	1,444
Pemetrexed et sels de platine	1,730	1,114
Bevacizumab, pemetrexed et sels de platine	1,995	1,315

Tableau 42. Coûts par poste pour chaque intervention comparée, en analyse de référence, sur la durée totale de la simulation

Poste de coût	Nivolumab et ipilimumab	Pemetrexed et sels de platine	Bevacizumab, pemetrexed et sels de platine
Coût d'acquisition	80 737 €	6 343 €	41 278 €
Coût d'administration	6 123 €	2 636 €	10 102 €
Coût de suivi dans l'état SSP	1 894 €	1 510 €	2 208 €
Coût de suivi dans l'état SPP	2 042 €	1 530 €	1 298 €
Coût des traitements ultérieurs	2 871 €	5 795 €	5 660 €
Coût des événements indésirables	792 €	2 910 €	6 631 €
Coût des transports sanitaires	47 €	99 €	162 €
Coûts de fin de vie	3 891 €	4 021 €	4 148 €
COUT TOTAL	***98 397 €***	***24 970 €***	***71 361 €***

4.5.2. Exploration de l'incertitude

Analyse de sensibilité déterministe

Tableau 43. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation

Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/justification de l'option alternative testée
Choix structurants		
Horizon temporel : 7 ans (vie entière)	Scénario 1A : 5 ans Scénario 1B : 10 ans	Tester l'impact d'un horizon temporel plus court et plus long
Taux d'actualisation : 2,5%	Scénario 2A : 0% Scénario 2B : 4,5%	Guide méthodologique HAS
Simulation de l'efficacité		
Effet traitement : Effet traitement constant de l'ensemble des traitements sur l'horizon temporel	Scénario 6A : Décroissance de 50% de l'effet traitement décroissant pour le nivolumab et ipilimumab et le bévacizumab, pemetrexed et sels de platine, après 2 ans et jusqu'à la fin de l'horizon temporel. Scénario 6B : Arrêt de l'effet traitement pour le nivolumab et ipilimumab et le bévacizumab, pemetrexed et sels de platine, après 4 ans et jusqu'à la fin de l'horizon temporel (HR= 0). Scénario 6C : Décroissance de 50% de l'effet traitement pour le nivolumab et ipilimumab et le bévacizumab, pemetrexed et sels de platine, après 4 ans et jusqu'à la fin de l'horizon temporel.	Tester l'hypothèse d'une perte d'efficacité du traitement dans le temps
Distribution paramétrique de la survie globale et de la survie sans progression (Fonction log logistique)	Scénario 3A Distribution paramétrique de la SSP : fonction log logistique Distribution paramétrique de la SG : fonction log normal Scénario 3B Distribution paramétrique de la SSP : fonction log normal Distribution paramétrique de la SG : fonction log logistique Scénario 3C Distribution paramétrique de la SSP : fonction log normal Distribution paramétrique de la SG : fonction log normal	Critère statistique DIC non discriminant entre les deux modèles d'extrapolation
Simulation des arrêts de traitement		

Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/justification de l'option alternative testée
Arrêt de traitement Traitements de l'étude clinique : utilisation des courbes de Kaplan Meier des durées de traitement Comparateur externe : Modélisation de la durée de traitement à partir du taux hebdomadaire de progression de la maladie et du taux hebdomadaire d'arrêt pour d'autres raisons que la progression	Scénario 7 : Utilisation de la SSP comme critère de substitution des durées de traitements Respect des règles d'arrêt de traitement pour les comparateurs de l'étude clinique ChecIMate-743.	Tester l'impact d'une durée de traitement plus longue
Simulation des traitements ultérieurs		
Traitements ultérieurs (coûts uniquement). Proportion de patients traités en SPP : données de l'étude clinique CheckMate-743, identique toutes les interventions Distribution des traitements ultérieurs : données de l'étude clinique CheckMate-743, spécifique de chaque traitement Pour le comparateur externe de l'étude, il est fait l'hypothèse que la distribution des traitements ultérieurs est identique au bras pemetrexed et sels de platine.	Scénario 5 : Proportion de patients traités en SPP : défini à partir des données de l'étude BMS transversale - France (cf. Annexe 4), identique toutes les interventions Distribution des traitements ultérieurs : à partir des données de l'étude observationnelle de BMS (étude BMS transversale) .	Tester l'hypothèse de l'utilisation de données de vie réelle
Variables d'utilité		
Utilités par états de santé : - en survie sans progression - post-progression stables	Scénario 4A Utilités dépendantes du temps avant le décès des patients	
Utilités indépendantes du traitement reçu	Scénario 4B Utilités dépendantes du traitement reçu, sans prise en considération des désutilités associées aux EI Hypothèse pour le comparateur externe d'équivalence avec le bras pemetrexed et sels de platine	
Variables de coût		
Coûts d'acquisition du nivolumab et de l'ipilimumab Nivolumab : Flacon de 4 ml : 413,53 € Flacon de 10 ml : 1 033,82 € Flacon de 24 ml : 2 481,18 € Ipilimumab : Flacon de 10 ml : 2 930,27 € Flacon de 40 ml : 11 721,08 €	Scenario 8 : Application d'une baisse à l'ensemble des conditionnements des deux produits de l'association évaluée Scénario 8A : Baisse de prix de 20% Scénario 8B : Baisse de prix de 25% Scénario 8C : Baisse de prix de 35%	Guide méthodologique HAS

Les paramètres testés dans l'analyse de sensibilité déterministe sont présentés dans le

Tableau 44.

Tableau 44. Paramètres testés dans l'analyse de sensibilité déterministe

Variable	Valeur dans l'analyse de référence	Borne basse de la ASD	Borne haute de la ASD	Source/ justification des valeurs testées en ASD
Choix de modélisation				
Taux d'actualisation	2,5%	0%	4,5%	Recommandation de la HAS
Horion temporel	7 ans	5 ans	10 ans	Cf. section **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**
Poids corporel moyen	72,8	71,5	74,0	Intervalle de confiance à 95%
Surface corporelle moyenne	1,82	1,46	2,19	Intervalle de confiance à 95%
Variable d'efficacité				
Coefficient de variation de la durée de traitement des traitements ultérieurs	1	0,8	1,2	Variation de +/- 20%
Variables d'utilité				
Utilité en SSP	0,716	0,697	0,735	Intervalle de confiance à 95%
Utilité en SPP	0,580	0,558	0,602	Intervalle de confiance à 95%
Variables de coût				
Coût d'administration	514,48	411,59	617,38	Variation de +/- 20%
Coût de suivi en SSP	33,66	26,93	40,39	Variation de +/- 20%
Coût de suivi en SPP	33,66	26,93	40,39	Variation de +/- 20%
Coût des soins de fin de vie agrégé	4448,09	3 558,47	5 337,71	Variation de +/- 20%
Coefficient de variation des coûts de prise en charge des EI	1	0,8	1,2	Variation de +/- 20%
Proportion de patients recevant un traitement ultérieur	42,5%	34%	51%	Variation de +/- 20%

Tableau 63. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle

Paramètres	Valeurs de référence	Valeurs des bornes		Coût incrémental par QALY (€)	RDCR : Variation absolue (€)	RDCR : Variation proportionnelle (%)
Analyse de référence				222 582	-	-
Taux d'actualisation	2,5%	Borne basse	0,0%	208 307	-14 275	-6,4%
		Borne haute	4,5%	234 185	11 603	5,2%
Poids corporel moyen (kg)	72,8	Borne basse	71,5	222 582	0	0,0%
		Borne haute	74,0	222 609	28	0,0%
Surface corporelle moyenne (m2)	1,82	Borne basse	1,46	224 111	1 530	0,7%
		Borne haute	2,19	222 582	0	0,0%
Utilité en SSP	0,716	Borne basse	0,697	225 418	2 836	1,3%
		Borne haute	0,735	219 816	-2 766	-1,2%
Utilité en SSP	0,580	Borne basse	0,558	226 995	4 413	2,0%
		Borne haute	0,602	218 337	-4 245	-1,9%
Coût de suivi médical en SSP €	33,66	Borne basse	26,93	222 349	-233	-0,1%
		Borne haute	40,39	222 815	233	0,1%
Coût de suivi médical en SPP €	33,66	Borne basse	26,93	222 271	-311	-0,1%
		Borne haute	40,39	222 893	311	0,1%
Coût de fin de vie €	4448,09	Borne basse	3 558,47	222 737	155	0,1%
		Borne haute	5 337,71	222 426	-155	-0,1%
Coût d'administration des traitements €	514,48	Borne basse	411,59	220 468	-2 114	-0,9%
		Borne haute	617,38	224 696	2 114	0,9%
Proportion de patients recevant un traitement ultérieur	43%	Borne basse	34%	224 355	1 773	0,8%
		Borne haute	51%	220 809	-1 773	-0,8%
Coefficient de variation de la durée de traitement des traitements ultérieurs	1	Borne basse	0,8	224 355	1 773	0,8%
		Borne haute	1,2	220 809	-1 773	-0,8%
Coefficient de variation des coûts de prise en charge des EI	1	Borne basse	0,8	223 897	1 315	0,6%
		Borne haute	1,2	221 267	-1 315	-0,6%

Analyse de sensibilité probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste (ASP) évalue l'incertitude sur les paramètres, selon leur distribution, le tableau ci-dessous présente les distributions appliquées aux paramètres inclus dans l'ASP.

Tableau 45. Paramètres testés dans l'analyse de sensibilité probabiliste et distributions des probabilités

Variables	Distributions des probabilités
Variables d'efficacité	
Distribution des données de SG	Analyse de référence : Distribution normale multivariée avec utilisation du CODA (Convergence Diagnosis and Output Analysis), un module de contrôle de convergence des algorithmes MCMC (Markov Chain Monte Carlo) Analyse des sous-population : Distribution normale multivariée, avec corrélation entre les paramètres de forme et d'échelle.
Distribution des données de SSP	Analyse de référence : Distribution normale multivariée avec utilisation du CODA (Convergence Diagnosis and Output Analysis), un module de contrôle de convergence des algorithmes MCMC (Markov Chain Monte Carlo) Analyse des sous-population : Distribution normale multivariée, avec corrélation entre les paramètres de forme et d'échelle.
Variables de tolérance	
Fréquence des EI	Loi de distribution Béta
Durée des EI	Loi de distribution Gamma
Variables d'utilité	
Utilité en SSP	Loi de distribution Béta
Utilité en SPP	Loi de distribution Béta
Désutilités associées aux EI	Loi de distribution Gamma
Variables de coût	
Coût d'administration	Loi de distribution Gamma
Coût de suivi en SSP	Loi de distribution Gamma
Coût de suivi en SPP	Loi de distribution Gamma
Coût des soins de fin de vie agrégé	Loi de distribution Gamma
Coût de prise en charge des EI	Loi de distribution Gamma

4.5.2.1. Analyse de l'incertitude via des scénarios alternatifs

Résultats de l'analyse en scénario

Tableau 46. Résultats de l'analyse de sensibilité quant aux choix structurants, aux hypothèses et choix de modélisation (RDCR). Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022)

Traitement	Total des coûts (€)	Total des QALYs	RDCR (€/QALY)		
			(€/QALY)	Variation absolue (€)	Variation proportionnelle (%)
Analyse de référence			222 582 €/QALY vs. pemetrexed et sels de platine		
Scénario 1A : 5 ans					
Pemetrexed et sels de platine	24 647	1,055	-		
Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	69 893	1,219	214 237 €/QALY vs. pemetrexed et sels de platine	Modification de la frontière d'efficience	
Nivolumab et ipilimumab	97 780	1,314	293 767€/QALY vs. Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine		
Scénario 1B : 10 ans					
Pemetrexed et sels de platine	25 187	1,160	-		
Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	72 269	1,393	Dominé par extension		
Nivolumab et ipilimumab	98 880	1,558	185 326 €/QALY vs. pemetrexed et sels de platine	-37 256	-17%
Scénario 2A : 0%					
Pemetrexed et sels de platine	25 225	1,146	-		
Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	72 465	1,360	Dominé par extension		
Nivolumab et ipilimumab	99 161	1,501	208 307 €/QALY vs. pemetrexed et sels de platine	-14 275	-6%
Scénario 2B : 4,5%					
Pemetrexed et sels de platine	24 782	1,091	-		
Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	70 548	1,281	Dominé par extension		
Nivolumab et ipilimumab	97 825	1,403	234 185 €/QALY vs. pemetrexed et sels de platine	11 603	5%
Scénario 3A : Distribution paramétrique de la SG : fonction log normal					

Traitement	Total des coûts (€)	Total des QALYs	RDCR (€/QALY)		
			(€/QALY)	Variation absolue (€)	Variation proportionnelle (%)
Pemetrexed et sels de platine	25 005	1,121	-		
Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	71 96	1,331	220 708 €/QALY vs. pemetrexed et sels de platine	Modification de la frontière d'efficience	
Nivolumab et ipilimumab	98 404	1,450	228 218 €/QALY vs. Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine		
Scénario 3B : Distribution paramétrique de la SSP : fonction log normal					
Pemetrexed et sels de platine	24 979	1,117	-		
Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	73 667	1,324	Dominé par extension		
Nivolumab et ipilimumab	98 443	1,441	226 552 €/QALY vs. pemetrexed et sels de platine	3 971	2%
Scénario 3C : Distribution paramétrique de la SSP et de la SG : fonction log normal					
Pemetrexed et sels de platine	25 013	1,124	-		
Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	73 704	1,341	223 892 €/QALY vs. pemetrexed et sels de platine	Modification de la frontière d'efficience	
Nivolumab et ipilimumab	98 450	1,447	234 740 €/QALY vs. Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine		
Scénario 4A : Utilités dépendantes du temps avant le décès des patients					
Pemetrexed et sels de platine	24 970	1,080	-		
Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	71 361	1,292	Dominé par extension		
Nivolumab et ipilimumab	98 397	1,488	179 897 €/QALY vs. pemetrexed et sels de platine	-42 685	-19%
Scénario 4B : Utilités spécifiques du traitement					
Pemetrexed et sels de platine	24 970	1,215	-		
Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	71 361	1,393	Dominé par extension		
Nivolumab et ipilimumab	98 397	1,601	190 229 €/QALY vs. pemetrexed et sels de platine	-32 353	-15%

Traitement	Total des coûts (€)	Total des QALYs	RDCR (€/QALY)		
			(€/QALY)	Variation absolue (€)	Variation proportionnelle (%)
Scénario 5 : Traitement ultérieurs					
Pemetrexed et sels de platine	22 399	1,114	-		
Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	68 849	1,315	Dominé par extension		
Nivolumab et ipilimumab	97 308	1,444	227 076 €/QALY vs. pemetrexed et sels de platine	4 494	2%
Scénario 6A : Diminution de l'effet traitement à 2 ans					
Pemetrexed et sels de platine	24 970	1,114	-		
Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	71 364	1,310	236 629 €/QALY vs. pemetrexed et sels de platine	Modification de la frontière d'efficience	
Nivolumab et ipilimumab	98 380	1,420	246 405€/QALY vs. Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine		
Scénario 6B : Arrêt de l'effet traitement à 4 ans					
Pemetrexed et sels de platine	24 970	1,114	-		
Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	71 365	1,314	Dominé par extension		
Nivolumab et ipilimumab	98 418	1,437	227 402 €/QALY vs. pemetrexed et sels de platine	4 820	2%
Scénario 6C : Diminution de l'effet traitement à 4 ans					
Pemetrexed et sels de platine	24 970	1,114	-		
Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	71 365	1,314	Dominé par extension		
Nivolumab et ipilimumab	98 408	1,441	225 013 €/QALY vs. pemetrexed et sels de platine	2 431	1%
Scénario 7 : Durée de traitement = SSP					
Pemetrexed et sels de platine	25 997	1,114	-		
Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	77 627	1,315	257 751 €/QALY vs. pemetrexed et sels de platine	Modification de la frontière d'efficience	

Traitement	Total des coûts (€)	Total des QALYs	RDCR (€/QALY)		
			(€/QALY)	Variation absolue (€)	Variation proportionnelle (%)
Nivolumab et ipilimumab	114 808	1,444	286 938 €/QALY vs. Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine		
Scénario 8A : Diminution du prix de l'association nivolumab et ipilimumab de 20%					
Pemetrexed et sels de platine	24 110	1,114	-		
Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	70 520	1,315	Dominé par extension		
Nivolumab et ipilimumab	81 874	1,444	175 102 €/QALY vs. pemetrexed et sels de platine	-47 480	-21%
Scénario 8B : Diminution du prix de l'association nivolumab et ipilimumab de 25%					
Pemetrexed et sels de platine	23 894	1,114	-		
Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	70 310	1,315	Dominé par extension		
Nivolumab et ipilimumab	77 743	1,444	163 232 €/QALY vs. pemetrexed et sels de platine	-59 350	-27%
Scénario 8C : Diminution du prix de l'association nivolumab et ipilimumab de 30%					
Pemetrexed et sels de platine	23 679	1,114	-		
Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	70 100	1,315	Dominé par extension		
Nivolumab et ipilimumab	73 612	1,444	151 362 €/QALY vs. pemetrexed et sels de platine	-71 220	-32%

4.5.3. Analyses complémentaires

Analyse dans la sous-population épithélioïde

Tableau 47. Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation de l'analyse exploratoire dans la sous-population non épithélioïde

Libellé	Hypothèses	Justification/référence
Choix structurants		
Type d'analyse	ACU et ACE	Recommandation HAS
Perspective	Collective restreinte au système de santé	Recommandation HAS
Horizon temporel	7 ans (vie entière)	Histoire naturelle de la pathologie, espérance de vie de patients et mécanisme d'action des molécules

Libellé	Hypothèses	Justification/référence
Taux d'actualisation	2,5%	Recommandation HAS
Traitement évalué	Nivolumab et ipilimumab	Intervention évaluée
Comparateurs	Pemetrexed et sels de platine	Restriction au comparateur de l'essai CheckMate-743, absence de données clinique pour cette sous-population dans la littérature
Modélisation		
Modélisation des transitions	Modèle de survie partitionnée À t0, cohorte dans l'état SSP. A chaque cycle, transition possible vers les états SSP, SPP ou décès.	Modèle de cohorte de survie partitionnée communément utilisé en oncologie.
Population simulée		
Population simulée	Patients adultes atteintes d'un mésothéliome pleural malin non résécable de type histologique non épithélioïde	Recommandation HAS
Gestion de la dimension temporelle		
Durée des cycles	1 semaine	RCP des traitements
Effet traitement	Maintien de l'effet traitement de l'ensemble des traitements sur l'horizon temporel	Effet clinique statiquement significatif dans l'étude CheckMate-743
Intégration des données cliniques dans le modèle		
Méthode d'estimation de la survie sans progression et de la survie globale	Sources de données : essai CheckMate-743 (modèle indépendant) Distribution paramétrique de la SSP : fonction log logistique Distribution paramétrique de la SG : fonction log logistique	Critère AIC, inspection visuelle, plausibilité clinique
Evènements indésirables	Sources de données : essai CheckMate-743 Méthode de sélection : EI de grade 3/4 avec une fréquence de survenue > à 1% dans la population ITT de l'étude clinique CheckMate-743 Prise en considération des coûts et des désutilités associés aux EI de grade 1,2 3 et 4, au premier cycle du modèle.	Intégration des EI ayant un impact sur les coûts et la qualité de vie des patients
Arrêt de traitement	Sources de données : essai CheckMate-743, Courbes de Kaplan Meier des durées de traitement	Règles spécifiques d'arrêt de traitement mieux modélisées par les TTD.

Libellé	Hypothèses	Justification/référence
Traitement ultérieurs	Prise en considération des traitements ultérieurs (coûts uniquement). Proportion de patients traités en SPP : défini à partir des données de l'étude clinique CheckMate-743, identique toutes les interventions Distribution des traitements ultérieurs : issues des données de l'étude clinique CheckMate-743, spécifique de chaque traitement	Prise en considération de l'efficacité des traitements ultérieurs dans les données de survie globale modélisées.

Analyse dans la sous-population épithélioïde

Tableau 48. Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation de l'analyse complémentaire sur la sous-population épithélioïde

Libellé	Hypothèses	Justification/référence
Choix structurants		
Type d'analyse	ACU et ACE	Recommandation HAS
Perspective	Collective restreinte au système de santé	Recommandation HAS
Horizon temporel	7 ans (vie entière)	Histoire naturelle de la pathologie, espérance de vie de patients et mécanisme d'action des molécules
Taux d'actualisation	2,5%	Recommandation HAS
Traitement évalué	Nivolumab et ipilimumab	Intervention évaluée
Comparateurs	Pemetrexed et sels de platine	Restriction au comparateur de l'essai CheckMate-743, absence de données clinique pour cette sous-population dans la littérature
Modélisation		
Modélisation des transitions	Modèle de survie partitionnée À t0, cohorte dans l'état SSP. A chaque cycle, transition possible vers les états SSP, SPP ou décès.	Modèle de cohorte de survie partitionnée communément utilisé en oncologie.
Population simulée		
Population simulée	Patients adultes atteintes d'un mésothéliome pleural malin non résécable de type histologique épithélioïde	Recommandation HAS
Gestion de la dimension temporelle		
Durée des cycles	1 semaine	RCP des traitements
Effet traitement	Maintien de l'effet traitement de l'ensemble des traitements sur l'horizon temporel	Effet clinique statiquement significatif dans l'étude CheckMate-743
Intégration des données cliniques dans le modèle		
Méthode d'estimation de la survie sans progression et de la survie globale	Sources de données : essai CheckMate-743 (modèle indépendant)	Critère AIC, inspection visuelle, plausibilité clinique

Libellé	Hypothèses	Justification/référence
	Distribution paramétrique de la SSP : fonction log logistique Distribution paramétrique de la SG : fonction log logistique	Distribution paramétrique de la SG : fonction Gamma (Scénario 9)
Evènements indésirables	Sources de données : essai CheckMate-743 Méthode de sélection : EI de grade 3/4 avec une fréquence de survenue > à 1% dans la population ITT de l'étude clinique CheckMate-743 Prise en considération des coûts et des désutilités associés aux EI de grade 1,2 3 et 4, au premier cycle du modèle.	Intégration des EI ayant un impact sur les coûts et la qualité de vie des patients
Arrêt de traitement	Sources de données : essai CheckMate-743, Courbes de Kaplan Meier des durées de traitement	Règles spécifiques d'arrêt de traitement mieux modélisées par les TTD.
Traitement ultérieurs	Prise en considération des traitements ultérieurs (coûts uniquement). Proportion de patients traités en SPP : défini à partir des données de l'étude clinique CheckMate-743, identique toutes les interventions Distribution des traitements ultérieurs : issues des données de l'étude clinique CheckMate-743, spécifique de chaque traitement	Prise en considération de l'efficacité des traitements ultérieurs dans les données de survie globale modélisées.

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

5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

5.1.1. Choix structurant de l'analyse d'impact budgétaire

Scénarios comparés

Tableau 6. Comparateurs retenus dans l'analyse de l'impact budgétaire

Options thérapeutiques	Justification		
	Recommandation de prise en charge / AMM	Utilisation en pratique courante en France (Etude BMS transversale – France)	Impact sur la portée de la conclusion
Comparateurs inclus			
Nivolumab et ipilimumab	Recommandé en 1ère ligne de traitement	-	-
Pemetrexed et sels de platine (Carbo/Cis)	Recommandé en 1ère ligne de traitement	Utilisation prépondérante 71,3%	-
Bévacizumab pemetrexed et sels de platine (Carbo/Cis)	Recommandé en 1ère ligne de traitement, Bévacizumab n'a pas d'AMM dans cette indication	Utilisation faible 7,3%	-
Comparateurs non inclus			
Carboplatine + Gemcitabine (Gemzar)	Gemcitabine n'a pas d'AMM dans cette indication	Utilisation faible 5,3%	Faible impact sur la portée de la conclusion (traitement intra-GHS)
Pemetrexed	Recommandé en 1ère ligne de traitement chez les patients âgés ou fragilisés	Utilisation faible 5,3%	Faible impact sur la portée de la conclusion (traitement en sus du GHS mais coûts équivalent à l'association pemetrexed et sels de platine)
Vinorelbine	Recommandé en 1ère ligne de traitement, chez les patients âgés, en mauvais état, insuffisant rénaux ou contre indiqué au pemetrexed	Utilisation rare 2,5%	Faible impact sur la portée de la conclusion (traitement intra-GHS)
Cisplatine, Gemcitabine	Non recommandé et Gemcitabine n'a pas d'AMM dans cette indication	Utilisation rare 2,0%	Faible impact sur la portée de la conclusion (traitement intra-GHS)
Gemcitabine	Non recommandé et Gemcitabine n'a pas d'AMM dans cette indication	Utilisation rare 1,1%	Faible impact sur la portée de la conclusion (traitement intra-GHS)
Raltitrexed + sels de platine (Carbo/Cis)	Non recommandé et Raltitrexed n'a pas d'AMM dans cette indication	Utilisation rare 1,1%	Faible impact sur la portée de la conclusion (traitement intra-GHS)

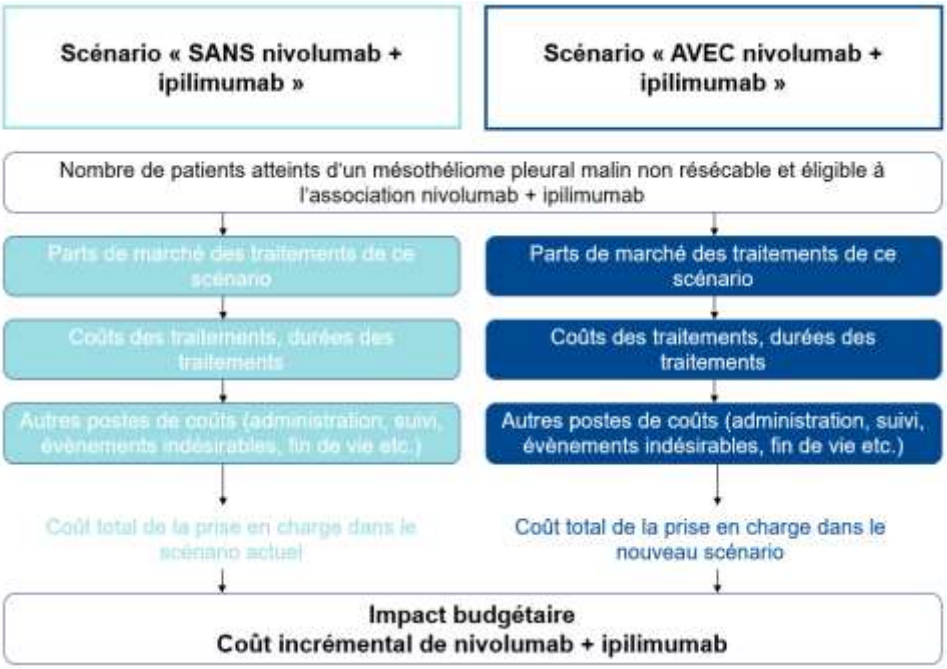
5.1.2. Méthode et hypothèses

Description générale du modèle

Ce modèle d'impact budgétaire prend en compte :

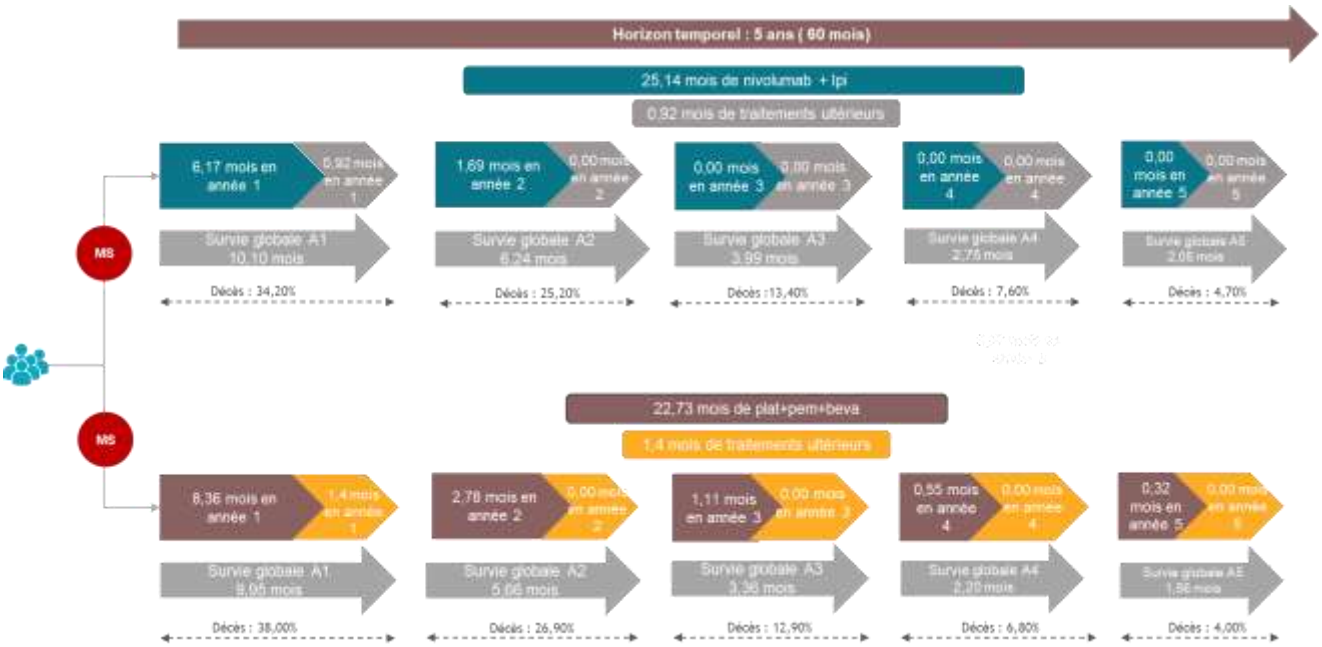
- La population rejointe incidente de l'association nivolumab et ipilimumab à partir des données de marché ;
- Le nombre de patients incidents traités chaque année par chacune des stratégies comparées ;
- Les coûts liés aux traitements (coûts d'acquisition et d'administration, coûts de suivi des patients, coûts de prise en charge des évènements indésirables, coûts de traitements post-progression et coûts de transports et coût de fin de vie).

Figure 21. Structure du modèle d'impact budgétaire



Une représentation graphique illustrant les informations du modèle pour deux stratégies thérapeutiques est présentée.

Figure 22. Estimation des durées et des coûts dans le modèle



Mesure et valorisation des coûts

Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser correspondent à ceux estimés dans le cadre de l'analyse d'efficience.

Tableau 49. Synthèse sur les hypothèses et choix méthodologiques de l'analyse d'impact budgétaire

	Hypothèses et choix méthodologiques	Référence et justification	Analyse de sensibilité
Perspective	Assurance maladie obligatoire	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB	Non
Horizon temporel	5 ans	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB	Scénario 7 : Horizon temporel de 3 ans
Actualisation	Résultats de l'AIB non actualisés	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB	Non
Populations d'intérêt	Patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable, en 1ère ligne de traitement.	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB Population de l'indication revendiquée au remboursement	Non
	Population cible : 1100 patients Projection de la population : application annuelle d'un taux de croissance de la population incidente de 2,7%.	Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire Données d'incidence du PNSM	Scénario 8 : Absence d'évolution de la population cible sur un horizon temporel de 5 ans (population cible constante)
	Population rejointe : calculée sur la base des hypothèses de parts de marché dans les scénarios avec et sans nivolumab et ipilimumab	Cf. section **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** Parts de marché des deux scénarios été estimées à partir de l'étude observationnelle menée par menée par Bristol Myers Squibb (étude BMS transversale) Les parts de marché de l'association de nivolumab et ipilimumab ont été comparées aux données disponibles (ATU de cohorte).	Scénario 1 : Parts de marché des traitements non inclus dans l'analyse : entièrement redistribuées dans les parts de marché du comparateur pemetrexed et sels de platine, pour lequel des coûts de prise en charge est le plus faible des deux comparateurs retenus Scénario 2a : Application de +20% sur les parts de marché de nivolumab et ipilimumab. La substitution de nivolumab et ipilimumab se reparti de manière égale entre les deux comparateurs de l'analyse (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) Scénario 2b : Application de -20% sur les parts de marché de nivolumab et ipilimumab. La substitution de nivolumab et ipilimumab se reparti de

	Hypothèses et choix méthodologiques	Référence et justification	Analyse de sensibilité
			manière égale entre les deux comparateurs de l'analyse
Scénarios à comparer	Scénario « sans nivolumab et ipilimumab » : avec pemetrexed et sels de platine et bévacizumab, pemetrexed et sels de platine Scénario « avec nivolumab et ipilimumab » : avec pemetrexed et sels de platine, bévacizumab, pemetrexed et sels de platine et nivolumab et ipilimumab	Recommandations de prise en charge françaises, européennes et internationales et pratique clinique française (étude BMS transversale	Non
Coûts	Coûts d'acquisition de l'association : Nivolumab : 4 ml : 413,53 € 10 ml : 1 033,82 € 24 ml : 2 481,18 € Ipilimumab : 10 ml : 2 930,27 € 40 ml : 11 721,08 €	PPTTC sur le site de l'Assurance Maladie	Scénario 3a : Application d'une baisse de prix de l'ensemble des conditionnements de l'association de 20%. Scénario 3b : Application d'une baisse de prix de l'ensemble des conditionnements de l'association de 25%. Scénario 3c : Application d'une baisse de prix de l'ensemble des conditionnements de l'association de 30%.
	Caractéristiques des patients Poids corporel moyen : 72,75 kg Surface corporelle moyenne : 1,82 m2	Données de l'étude clinique CheckMate-743	Non
	Partage de flacons : optimisation des flacons	Hypothèse	Non
	Coûts d'administration IV des traitements de 1ère ligne et de 2ème ligne	Perspective recommandée guide HAS Tarif GHS 2019 associé au GHM 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances »	Non
	Coût de prise en charge des EI	Tarifs de l'ENCC Méthode la plus homogène possible	Non
	Coûts de suivi en pré-progression et en post-progression	Tarif sur le site de l'assurance Maladie BdM_IT et de la CCAM	Non
	Coûts de transports : rapport de l'IGAS	Non spécifique à la pathologie, appliqué aux coûts des	Non

	Hypothèses et choix méthodologiques	Référence et justification	Analyse de sensibilité
		hospitalisations pour administration IV et EI.	
Données cliniques : Durée de traitement	Sources de données : études cliniques CheckMate-743 et MAPS Traitements de l'étude clinique : utilisation des courbes de Kaplan Meier des durées de traitement Comparateur externe : Modélisation de la durée de traitement à partir du taux hebdomadaire de progression de la maladie et du taux hebdomadaire d'arrêt pour d'autres raisons que la progression	Règles spécifiques d'arrêt de traitement mieux modélisées par les TTD. Absence des courbes de TTD pour le comparateur externe à l'étude CheckMate-743 : utilisation d'une méthode d'estimation limitant la surestimation des durées de traitement du comparateur externe.	Scénario 4 : Utilisation de la SSP comme critère de substitution des durées de traitements avec respect des règles d'arrêt de traitement pour les comparateurs de l'étude clinique CheckMate-743.
Données cliniques : Traitements ultérieurs	Prise en considération des traitements ultérieurs dans le modèle Proportion de patients traités en SPP : identique toutes les interventions Distribution des traitements ultérieurs : spécifique de chaque traitement Pour le comparateur externe de l'étude, il est fait l'hypothèse que la distribution des traitements ultérieurs est identique au bras pemetrexed et sels de platine.	Données de l'étude clinique CheckMate-743 Impact sur le coût de prise en charge par une intervention	Scénario 6 : Proportion de patients traités en SPP : défini à partir des données de l'étude BMS transversale - France (cf. Annexe 4), identique pour toutes les interventions Distribution des traitements ultérieurs : à partir des données de l'étude observationnelle de BMS (étude BMS transversale) .
Données cliniques : Effets indésirables	EI de grade 1,2, 3 et 4 inclus dans l'analyse	Données de l'étude clinique CheckMate-743 Impact sur le coût de prise en charge par une intervention	Scénario 5 : Absence d'EI
Présentation des résultats	Sous forme d'impact budgétaire non actualisé, en unité monétaire Présentation détaillée des coûts par scénario	Conformément au guide méthodologique de la HAS pour l'analyse de l'impact budgétaire	Non
Analyses de sensibilité (si nécessaire, faire un renvoi à un autre tableau synthétique)	Analyse de sensibilité déterministe sur les choix de modélisation, la variabilité des paramètres, et sur les hypothèses de parts de marché et de prix de l'association nivolumab + ipilimumab	Conformément au guide méthodologique de la HAS pour l'analyse de l'impact budgétaire	Non

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

Le coût total moyen par patient traité par nivolumab et ipilimumab sur 5 années est estimé à [redacted] (dont [redacted] pour le coût d'acquisition des traitements). Pour les autres traitements, les coûts totaux moyen par patient sur 5 années sont respectivement [redacted] pour l'association pemetrexed et sels de platine et [redacted] pour l'association bévacizumab, pemetrexed et sels de platine.

Tableau 50. Coût moyen par patient pour chaque traitement

	Coût moyen par patient sur 5 ans		
Postes de coût	Nivolumab et ipilimumab	Pemetrexed et sels de platine	Bévacizumab, pemetrexed et sels de platine
Scénario SANS nivolumab et ipilimumab			
Acquisition	-	[redacted]	[redacted]
Administration	-	3 377	16 741
Événements indésirables	-	6 196	13 323
Prise en charge de la maladie	-	1 038	2 933
Traitement ultérieurs	-	16 006	16 006
Fin de vie	-	4 193	3 898
Total	-	[redacted]	[redacted]
Scénario AVEC nivolumab et ipilimumab			
Acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administration	12 450	2 659	14 345
Événements indésirables	1 794	4 879	10 779
Prise en charge de la maladie	2 128	817	2 513
Traitement ultérieurs	7 943	12 606	12 949
Fin de vie	3 863	3 527	3 372
Total	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Impact budgétaire

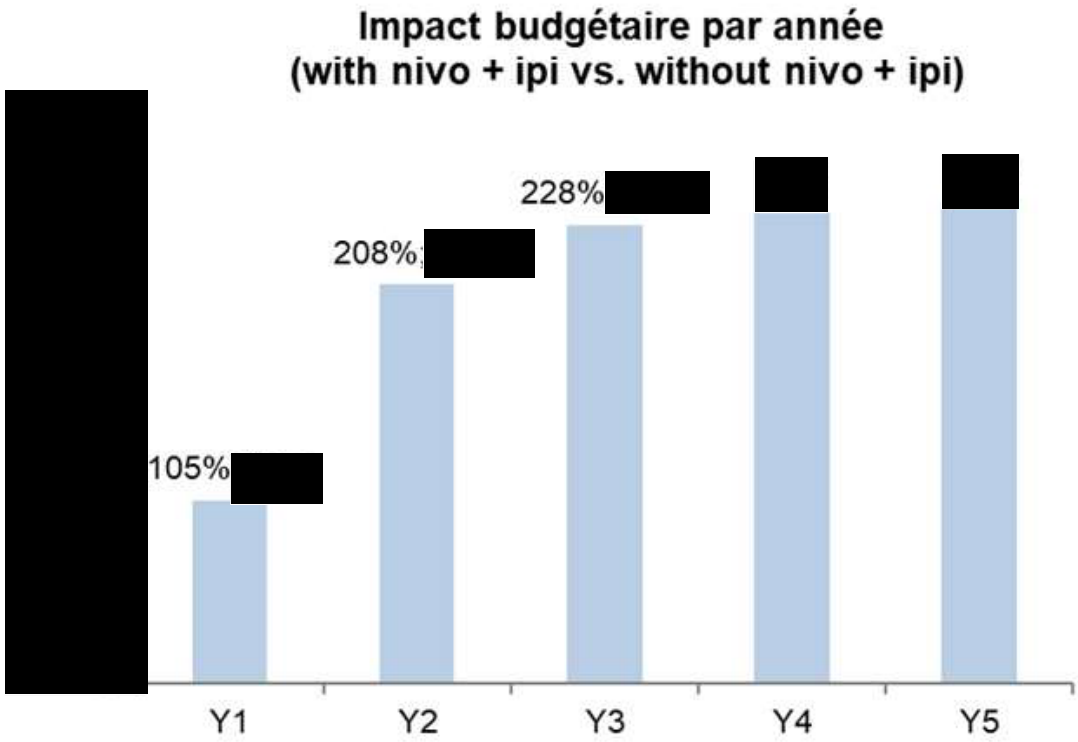
Les coûts décomposés par poste de coûts et par traitement des deux scénarios comparés sont présentés.

Tableau 51. Résultats de l'impact budgétaire

Années		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
Scénario SANS nivolumab et ipilimumab							
Population cible		1 100	1 130	1 161	1 192	1 224	5 807
Postes de coûts des traitements (€)	Acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Administration	2 031 358	2 277 753	2 416 470	2 518 967	2 608 608	11 853 155
	Événements indésirables	3 241 760	3 330 172	3 421 530	3 512 889	3 607 195	17 113 545
	Prise en charge de la maladie1	548 367	596 781	626 506	649 887	671 191	3 092 732
	Traitement ultérieurs	7 589 141	7 796 117	8 009 993	8 223 869	8 444 644	40 063 763
	Fin de vie	1 548 768	2 213 796	2 464 726	2 610 702	2 723 607	11 561 598
	Total	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scénario AVEC nivolumab et ipilimumab							
Population rejointe de nivolumab et ipilimumab		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Postes de coûts des traitements (€)	Acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Administration	2 119 492	4 451 291	5 037 159	5 172 434	5 311 133	22 091 509
	Événements indésirables	346 119	632 103	649 444	666 785	684 685	2 979 136
	Prise en charge de la maladie1	362 219	760 722	860 846	883 965	907 668	3 775 421
	Traitement ultérieurs	1 532 494	2 798 737	2 875 517	2 952 296	3 031 553	13 190 597
	Fin de vie	571 171	1 320 036	1 687 614	1 875 215	1 999 762	7 453 798
Population rejointe des autres alternatives		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Postes de coûts des traitements (€)	Acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Administration	1 119 637	533 282	524 860	533 810	547 428	3 259 018
	Événements indésirables	1 784 658	672 977	691 440	709 902	728 960	4 587 936
	Prise en charge de la maladie1	301 915	132 538	132 136	134 777	138 271	839 637

Années		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
	Traitement ultérieurs	4 174 027	1 559 223	1 601 999	1 644 774	1 688 929	10 668 952
	Fin de vie	851 746	660 421	559 234	549 728	559 455	3 180 585
Total		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Figure 23. Impact budgétaire par année sur un horizon temporel de 5 ans



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

Analyses de sensibilités déterministes

Les paramètres considérés dans l'analyse de sensibilité déterministe sont présentés ci-dessous.

Tableau 52. Paramètres considérés dans l'analyse de sensibilité déterministe

Paramètres de l'AIB	Valeur de l'analyse de référence	Borne inférieure	Borne supérieure	Sources / hypothèses
Poids corporel moyen	72,750	71,490	74,020	IC95%
Surface corporelle moyenne	1,822	1,804	1,839	IC95%
Taux de croissance de la population incidente	2,7%	2,4%	3,0%	+/- 10%
Durée de traitement nivolumab	7,88	7,09	8,67	+/- 10%
Durée de traitement ipilimumab	7,88	7,09	8,67	+/- 10%
Durée de traitement pemetrexed et sels de platine	3,04	2,74	3,34	+/- 10%
Durée de traitement bévacizumab, pemetrexed et sels de platine	13,75	12,38	15,13	+/- 10%

Tableau 53. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe

	Paramètre SA	Impact budgétaire, valeur absolue (€)		Variation absolue (€)		Variation	
Paramètre	Variance	Inférieure	Supérieure	Inférieure	Supérieure	Inférieure	Supérieure
Poids corporel moyen	IC95%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-0,11%	-0,37%
Surface corporelle moyenne	IC95%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,53%	-0,11%
Taux de croissance de la population incidente	+/- 10%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-0,71%	0,47%
Durée de traitement de nivolumab	+/- 10%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	6,32%	-5,25%
Durée de traitement d'ipilimumab	+/- 10%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-5,28%	5,19%
Durée de traitement de pemetrexed et sels de platine	+/- 10%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-1,27%	0,83%
Durée de traitement de bévacizumab	+/- 10%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-0,29%	0,02%

Analyses de sensibilité en scénario

Tableau 54. Analyses de scénario sur les choix de modélisation

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de scénario	Source/justification de l'option alternative testée
Parts de marché			
Parts de marché initiales	Comparateurs inclus : Ils représentent environ [redacted] des traitements utilisées dans la pratique clinique. Les parts de marché restantes ont été redistribuées aux comparateurs inclus au prorata de leur part de marché (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**)	Scénario 1 : Parts de marché des traitements non inclus dans l'analyse : entièrement redistribuées dans les parts de marché du comparateur pemetrexed et sels de platine, dont le coût est le plus faible des deux comparateurs retenus (scénario maximaliste) (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** et **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).	Tester l'impact de l'hypothèse d'une redistribution proportionnelle des parts de marché des comparateurs non inclus dans l'analyse entre les traitements pris en considération.
Parts de marché « avec nivolumab et ipilimumab »	Cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**	Scénario 2a : Application de +20% sur les parts de marché de nivolumab et ipilimumab. Substitution répartie de manière égale entre les deux comparateurs de l'analyse (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**)	Tester l'impact de la variation du taux de pénétration de l'association de nivolumab et ipilimumab sur le marché
		Scénario 2b :	

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de scénario	Source/justification de l'option alternative testée
		Application de -20% sur les parts de marché de nivolumab et ipilimumab. Substitution répartie de manière égale entre les deux comparateurs de l'analyse (cf. Tableau 11)	
Variables de coût			
Coût d'acquisition de l'association de nivolumab et ipilimumab	Nivolumab : 4 ml : 413,53 € 10 ml : 1 033,82 € 24 ml : 2 481,18 € Ipilimumab : 10 ml : 2 930,27 € 40 ml : 11 721,08 €	Scénario 3a : Application d'une baisse de prix de l'ensemble des conditionnements de l'association de 20%.	Tester l'impact d'une baisse de prix de l'association de nivolumab et ipilimumab
		Scénario 3b : Application d'une baisse de prix de l'ensemble des conditionnements de l'association de 25%.	
		Scénario 3c : Application d'une baisse de prix de l'ensemble des conditionnements de l'association de 30%.	
Simulation des traitements ultérieurs			
Traitements ultérieurs	Prise en considération des traitements ultérieurs (coûts uniquement). Proportion de patients traités en SPP : défini à partir des données de l'étude clinique CheckMate-743, identique pour toutes les interventions. Distribution des traitements ultérieurs : issues des données de l'étude clinique CheckMate-743, spécifique de chaque traitement. Pour le comparateur externe de l'étude, il est fait l'hypothèse que la distribution des traitements ultérieurs est identique au bras pemetrexed et sels de platine.	Scénario 6 : Proportion de patients traités en SPP : défini à partir des données de l'étude observationnelle de BMS (étude BMS transversale) identique toutes les interventions Distribution des traitements ultérieurs : à partir des données de l'étude observationnelle de BMS (étude BMS transver-sale)	Tester l'impact de l'utilisation d'une autre source de données pour documenter la distribution des traitements ultérieurs.
Simulation de la tolérance			
Effets indésirables (EI)	EI inclus dans l'analyse	Scénario 5 : Absence d'EI	Estimer le poids des EI sur les résultats
Simulation des traitements de 1ère ligne			
Durée des traitements de 1ère ligne	Durées de traitement estimées à partir des courbes de TTD	Scénario 4 :	Tester l'impact de l'utilisation d'une autre méthode pour

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de scénario	Source/justification de l'option alternative testée
		Durées de traitement estimées à partir des courbes de PFS	documenter la durée de traitement
Horizon temporel			
Horizon temporel	Horizon temporel de 5 ans	Scénario 7 : Horizon temporel de 3 ans	Tester l'impact de l'horizon temporel
Population cible			
Evolution de la population cible	Application d'un taux d'incidence de 2,7%	Scénario 8 Population cible constante	Tester l'impact d'une augmentation d'incidence

Tableau 55. Résultats des analyses de sensibilité en scénario sur les choix de modélisation

	Analyse de référence	Analyse en scénario	Variation
	Coûts incrémentaux sur 5 ans		
Scénario 1 : Parts de marché des traitements non inclus dans l'analyse : entièrement redistribuées dans les parts de marché du comparateur pemetrexed et sels de platine, pour lequel des coûts de prise en charge similaires sont attendus (cf. Tableau 5 et Tableau 7).			
Acquisition	[redacted]	[redacted]	0,6%
Administration	13 497 372	13 875 240	2,8%
Événements indésirables	-9 546 473	-9 368 071	-1,9%
Prise en charge de la maladie	1 522 326	1 577 352	3,6%
Traitement ultérieurs	-16 504 205	-16 554 467	2,2%
Fin de vie	-927 216	-933 943	0,7%
TOTAL	[redacted]	[redacted]	0,7%
Scénario 2a : Application de +20% sur les parts de marché de nivolumab et ipilimumab. La substitution de nivolumab et ipilimumab se répartit de manière égale entre les deux comparateurs de l'analyse (cf. Tableau 8)			
Acquisition	[redacted]	[redacted]	21,4%
Administration	13 497 372	16 431 235	21,7%
Événements indésirables	-9 546 473	-11 552 952	21,0%
Prise en charge de la maladie	1 522 326	1 854 307	21,8%
Traitement ultérieurs	-16 504 205	-20 054 155	23,8%
Fin de vie	-927 216	-1 126 784	21,5%
TOTAL	[redacted]	[redacted]	21,3%
Scénario 2b : Application de -20% sur les parts de marché de nivolumab et ipilimumab. La substitution de nivolumab et ipilimumab se répartit de manière égale entre les deux comparateurs de l'analyse (cf. Tableau 9)			
Acquisition	[redacted]	[redacted]	-15,2%
Administration	13 497 372	13 139 468	-2,7%
Événements indésirables	-9 546 473	-6 722 895	-29,6%

	Analyse de référence	Analyse en scénario	Variation
	Coûts incrémentaux sur 5 ans		
Prise en charge de la maladie	1 522 326	1 551 189	1,9%
Traitement ultérieurs	-16 504 205	-13 764 094	-15,1%
Fin de vie	-927 216	-795 029	-14,3%
TOTAL	[redacted]	[redacted]	-13,9%
Scénario 3a : Application d'une baisse de prix de l'ensemble des conditionnements de l'association de 20%.			
Acquisition	[redacted]	[redacted]	-22,5%
Administration	13 497 372	13 497 372	0,0%
Événements indésirables	-9 546 473	-9 546 473	0,0%
Prise en charge de la maladie	1 522 326	1 522 326	0,0%
Traitement ultérieurs	-16 504 205	-13 392 634	-17,4%
Fin de vie	-927 216	-927 216	0,0%
TOTAL	[redacted]	[redacted]	-22,4%
Scénario 3b : Application d'une baisse de prix de l'ensemble des conditionnements de l'association de 25%.			
Acquisition	[redacted]	[redacted]	-28,1%
Administration	13 497 372	13 497 372	0,0%
Événements indésirables	-9 546 473	-9 546 473	0,0%
Prise en charge de la maladie	1 522 326	1 522 326	0,0%
Traitement ultérieurs	-16 504 205	-12 614 742	-22,2%
Fin de vie	-927 216	-927 216	0,0%
TOTAL	[redacted]	[redacted]	-28,0%
Scénario 3c : Application d'une baisse de prix de l'ensemble des conditionnements de l'association de 30%.			
Acquisition	[redacted]	[redacted]	-33,7%
Administration	13 497 372	13 497 372	0,0%
Événements indésirables	-9 546 473	-9 546 473	0,0%
Prise en charge de la maladie	1 522 326	1 522 326	0,0%
Traitement ultérieurs	-16 504 205	-11 836 849	-27,0%
Fin de vie	-927 216	-927 216	0,0%
TOTAL	[redacted]	[redacted]	-33,5%
Scénario 4 : Durées de traitement estimées à partir des courbes de PFS			
Acquisition	[redacted]	[redacted]	19,7%
Administration	13 497 372	5 765 961	-57,3%
Événements indésirables	-9 546 473	-9 546 473	0,0%
Prise en charge de la maladie	1 522 326	-584 890	-138,4%

	Analyse de référence	Analyse en scénario	Variation
	Coûts incrémentaux sur 5 ans		
Traitement ultérieurs	-16 504 205	-14 276 859	-11,9%
Fin de vie	-927 216	-927 216	0,0%
TOTAL	[redacted]	[redacted]	17,6%
Scénario 5 : Absence d'EI			
Acquisition	[redacted]	[redacted]	0,0%
Administration	13 497 372	13 497 372	0,0%
Événements indésirables	-9 546 473	0	-100,0%
Prise en charge de la maladie	1 522 326	1 522 326	0,0%
Traitement ultérieurs	-16 504 205	-16 504 205	1,9%
Fin de vie	-927 216	-927 216	0,0%
TOTAL	[redacted]	[redacted]	3,5%
Scénario 6 : Proportion de patients traités en SPP (53%) et distributions des traitements ultérieurs définis à partir des données de l'étude observationnelle de BMS (étude BMS transversale).			
Acquisition	[redacted]	[redacted]	0,0%
Administration	13 497 372	13 497 372	0,0%
Événements indésirables	-9 546 473	-9 546 473	0,0%
Prise en charge de la maladie	1 522 326	1 759 722	15,6%
Traitement ultérieurs	-16 504 205	-7 867 285	-51,4%
Fin de vie	-927 216	-927 216	0,0%
TOTAL	[redacted]	[redacted]	3,3%
Scénario 7 : Horizon temporel de 3 ans			
Acquisition	[redacted]	[redacted]	-47,5%
Administration	13 497 372	7 060 140	-47,7%
Événements indésirables	-9 546 473	(5 216 721	-45,4%
Prise en charge de la maladie	1 522 326	777 573	-48,9%
Traitement ultérieurs	-16 504 205	-9 244 025	-43,0%
Fin de vie	-927 216	-577 068	-37,8%
TOTAL	[redacted]	[redacted]	-47,9%
Scénario 8 : Absence d'évolution de la population cible sur un horizon temporel de 5 ans			
Acquisition	[redacted]	[redacted]	-5,5%
Administration	13 497 372	12 755 362	-5,5%
Événements indésirables	-9 546 473	-8 996 293	-5,8%
Prise en charge de la maladie	1 522 326	1 440 679	-5,4%

	Analyse de référence	Analyse en scénario	Variation
	Coûts incrémentaux sur 5 ans		
Traitement ultérieurs	-16 504 205	-15 534 827	-4,1%
Fin de vie	-927 216	-868 238	-6,4%
TOTAL	[redacted]	[redacted]	-5,6%

Table des annexes

Annexe 1. Documents supports 94
Annexe 2. Échange technique avec l'industriel 95

Annexe 1. Documents supports

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

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 29 juin 2021) ;
- Rapport technique de l'analyse de l'efficience « Rapport technique – Efficience de l'association OPDIVO (nivolumab) et YERVOY (ipilimumab) dans le traitement de 1ère ligne des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable » (version du 14 février 2022) ; et rapport technique de l'analyse de l'impact budgétaire « Rapport technique – Analyse d'impact budgétaire de l'association OPDIVO® (nivolumab) et YERVOY® (ipilimumab) dans le traitement de 1ère ligne des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable » (version du 14 février 2022).

Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 14 février 2022)

- Réponses aux questions techniques adressées le du 14 février 2022.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- 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.

Analyse de l'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.

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Comparateurs

1. Selon les recommandations de prise en charge des patients, il semble que l'association bévacizumab, pemetrexed et cisplatine soit indiquée uniquement chez les patients âgés de moins de 75 ans et en l'absence de contre-indication. Toutefois, cette association est retenue comme comparateur dans l'analyse de référence portant sur la population totale. Pouvez-vous discuter et documenter la pertinence de ce comparateur au regard de l'indication et de la population concernée, et au regard de l'utilisation en pratique courante et de l'impact potentiel sur la frontière d'efficience ?

2. Afin de documenter la pratique clinique courante en France, l'étude observationnelle Waterhouse et al. (2021) est présentée. Pouvez-vous discuter de la représentativité des patients inclus dans cette étude au regard de l'indication évaluée ? Dans la bibliographie fournie, la publication associée à l'étude Waterhouse et al. (2021) porte sur l'étude menée aux US. Pouvez-vous fournir la publication de l'étude observationnelle européenne ?

Horizon temporel

3. Sauf argument contraire, pouvez-vous discuter et envisager le choix d'un horizon temporel plus court en analyse de référence au regard :

a. des données épidémiologiques (survie médiane de l'ordre de 12 à 15 mois après le début des symptômes, de 8 à 10 mois après le diagnostic (HAS Inca – 2013), survie à 5 ans de 7% Goldberg et al. (2012), et de l'âge des patients de l'indication) ;

b. des horizons temporels retenus par les auteurs dans les études identifiées à travers la revue de la littérature ;

c. des hypothèses formulées dans la modélisation.

Population d'analyse

4. Pouvez-vous fournir le forest-plot des résultats d'efficacité des analyses en sous-groupes réalisées dans l'essai clinique CheckMate-743 ?

5. Des analyses exploratoires en sous-population selon les sous-types histologiques épithélioïde et non épithélioïde sont menées, au sein desquelles une hétérogénéité des effets de santé est observée, notamment expliquée par une différence d'efficacité des traitements. Dans la continuité des analyses exploratoires proposées et compte-tenu d'une hétérogénéité des résultats en matière de survie globale notamment observées selon le statut PD-L1 et selon l'âge des patients (≥75 ans), pouvez-vous expliquer pourquoi de telles analyses ne sont pas menées sur ces sous-populations ?

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

6. Pouvez-vous intégrer la donnée portant sur le poids dans le tableau 13 des caractéristiques des patients ?

7. Dans l'essai clinique CheckMate-743, combien de patients français ont été inclus ? Disposez-vous de données sur les caractéristiques de patients traités en pratique courante française à travers notamment l'ATU ? Le cas échéant, pouvez-vous intégrer ces données au tableau 13 du rapport technique ?

8. Pouvez-vous clarifier si l'âge des patients simulés dans le modèle correspond à l'âge moyen ou l'âge médian, de la population totale de l'essai ou des patients français inclus dans ce dernier (des divergences sont retrouvées dans le rapport technique) ?

Estimation des données d'efficacité

9. Pouvez-vous présenter dans le rapport technique l'essai clinique MAPS et ses principaux résultats d'efficacité et de tolérance ?

10. Pouvez-vous apporter davantage d'éléments sur le délai moyen d'apparition des évènements indésirables (EI) afin de soutenir l'application des EI au 1er cycle ?

11. Une hypothèse de persistance de l'effet traitement est formulée. Pouvez-vous justifier le choix de cette hypothèse, notamment au regard de l'horizon temporel retenu ? Par ailleurs, afin de tester l'impact de cette hypothèse sur les résultats, pouvez-vous conduire des analyses de scénario supplémentaires en vous référant notamment aux recommandations du guide méthodologique ?

Méta-analyse en réseau

Merci de compléter le rapport technique de l'efficience en intégrant les éléments issus notamment des annexes en lien avec les questions ci-après.

12. Pouvez-vous fournir un tableau comparatif des différentes études composant la méta-analyse retenue pour la modélisation :

a. les caractéristiques des patients ;

b. le design des études ;

c. l'administration des traitements (doses et régimes) ;

d. les résultats des critères de jugements et les durées de suivi (SG/SSP sur la population totale) ?

Une discussion approfondie sur l'analyse de l'hétérogénéité est attendue. Par ailleurs, Pouvez-vous présenter et discuter des potentiels modificateurs de l'effet du traitement ?

13. Pour estimer l'efficacité relative des traitements, la méthode d'Ouwens a été préférée à celle des polynômes fractionnaires. Pouvez-vous davantage justifier ce choix en particulier au regard de l'évolution des Hazard Ratios ?

14. Enfin, il est attendu les résultats complets sur les estimations obtenues par la méta-analyse en réseau sur les effets traitements relatifs, notamment les courbes des HR en fonction du temps (en précisant vs. quel comparateur) obtenues pour chacun des trois traitements finalement retenus dans le réseau final de la méta-analyse, avec les intervalles de crédibilité associés.

Extrapolations

15. Concernant le choix des différentes distributions paramétriques sur lesquels reposent les extrapolations des données de survies, disposez-vous d'éléments permettant de discuter de la plausibilité clinique des courbes obtenues avec des experts cliniciens ? (Pouvez-vous fournir le cas échéant, le compte-rendu du comité scientifique des experts cliniques sollicités ?) Par ailleurs, pouvez-vous compléter la figure 16 du rapport technique en y ajoutant la courbe de Kaplan Meier des survies des différents traitements concernés ?

16. Dans les figures présentant les différentes extrapolations des courbes de survies des différentes stratégies (particulièrement pour les figures 15,16, 21 et 22), pouvez-vous représenter un recul temporel sensiblement plus important que celui indiqué sur l'axe des abscisses ?

Evènements intercurrents

17. Concernant l'intégration des évènements indésirables dans la modélisation :

a. Pouvez-vous préciser dans quelle mesure la récurrence des évènements indésirables a-t-elle été prise en compte dans la modélisation ?

b. Pouvez-vous indiquer le pourcentage d'EI simulés dans les deux bras de traitement ? En cas de déséquilibre important non conservateur des pourcentages d'EI simulés, il convient d'ajuster la méthode de sélection des EI afin de refléter au mieux le profil de tolérance des produits.

18. Concernant l'estimation des durées de traitement :

a. Pouvez-vous développer un tableau synthétisant l'évolution dans le temps des proportions de patients sous traitement (sur le modèle par exemple du tableau 17) ?

b. Pouvez-vous faire figurer dans un seul schéma les courbes de durée de traitement et de survie sans progression et le commenter ?

c. Le RCP prévoit la poursuite du traitement « jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie », alors que dans le modèle il est fait recours en analyse de référence aux courbes de durée de traitement. Pouvez-vous discuter de la plausibilité de ce choix au regard de la pratique courante attendue et du RCP ?

d. Pouvez-vous discuter de la plausibilité clinique de la durée de traitement par l'association bévacizumab, pemetrexed et cisplatine au regard des deux autres associations évaluées ?

e. Pouvez-vous indiquer où sont présentées dans le modèle les données permettant l'estimation de la durée de traitement du comparateur externe bévacizumab, pemetrexed et sel de platine ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

19. D'une manière générale, la section portant sur la mesure et la valorisation des utilités devrait présenter les données disponibles issues de la littérature et les données expérimentales, les sources de données retenues pour estimer les scores d'utilité associés aux états de santé et aux évènements, les méthodes d'estimation des scores associés, et leur intégration dans le modèle. Une actualisation de la structure de cette section est attendue.

20. Pouvez-vous décrire le modèle mixte développé pour estimer les scores d'utilité par état de santé utilisés dans l'analyse de référence et fournir sa documentation technique ? Pouvez-vous préciser si les scores d'utilité distingués selon les traitements reçus sont statistiquement significativement différents ?

21. Pouvez-vous discuter de la robustesse des scores d'utilité estimés à partir de l'essai CheckMate-743, dont le protocole prévoyait l'administration des traitements sans insu ? Pouvez-vous discuter les valeurs d'utilité retenues en comparaison aux données issues de la littérature ?

22. Il est indiqué qu'une revue systématique de la littérature a été conduite pour identifier les valeurs des désutilités associées aux EI de grade 3 et 4.

a. Pouvez-vous décrire succinctement la revue systématique conduite ?

b. Pouvez-vous présenter succinctement les études identifiées, en portant un intérêt particulier sur les méthodes d'élicitation des préférences et sur les populations d'intérêt ?

23. Il apparait dans le tableau 33, qu'un certain nombre d'EI n'a pas été associé à une désutilité. Sauf argumentation contraire plus approfondie, pouvez-vous associer des désutilités à ces EI ?

24. Il est indiqué à la page 67 du rapport technique que « La durée des EI de grade 3-4 est prise en compte pour le calcul de la désutilité uniquement ». Un tableau présentant les valeurs des désutilités intégrées à la modélisation après ajustement par la durée de survenue des EI est attendu.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

25. Pouvez-vous préciser les sources considérées pour estimer les coûts unitaires des différentes présentations du pemetrexed et du bévacizumab (cf. tableau 36 du rapport technique), et les calculs développés le cas échéant ?

26. Les fréquences de consommation des ressources relatives au suivi des patients sont issues de l'étude clinique CheckMate743. Est-il attendu que le suivi des patients soit identique en pratique clinique courante en France ? Des sources de données relatives au suivi des patients en France sont-elles disponibles dans la littérature ?

27. Concernant la valorisation des séjours hospitaliers consécutifs à la survenue d'EI de grade 3 et 4 :

a. Pouvez-vous détailler à minima le code CIM-10 considéré comme diagnostic principal d'hospitalisation, et le GHM associé ?

b. Il est par ailleurs attendu une valorisation appropriée des hospitalisations à partir des coûts de l'étude nationale des coûts ou des tarifs, conformément aux recommandations du guide méthodologique.

28. Concernant la valorisation de la prise en charge des EI de grade 1 et 2 :

a. Pouvez-vous décrire l'étude de Mickisch et al. (2010) ?

b. Pour un certain nombre de d'EI, il est indiqué que les coûts de prise en charge sont « non disponibles ». Pouvez-vous décrire et justifier cette absence de prise en compte des coûts ?

29. Pouvez-vous indiquer la référence à partir de laquelle est dérivée la répartition des lieux de décès des patients ?

30. Pouvez-vous présenter un tableau synthétisant les coûts par patient intégrés au modèle (par état de santé en y distinguant les différents postes de coûts) ?

31. Pouvez-vous expliciter ce qu'il est entendu par « utilisation optimale des reliquats », et préciser à quels traitements cette hypothèse s'applique ?

Explication : Dans le tableau 49, il est indiqué une « utilisation optimale des reliquats ». Dans le modèle d'efficience, feuillet « Tx_related_costs » il est indiqué un « optimal vial dosing » du « Nivolumab vial size », et une hypothèse d'absence de partage des reliquats de l'ensemble des traitements administrées en voie intra-veineuse.

VALIDATION

32. Concernant la validité externe du modèle, disposez-vous d'autres sources de données issues de la littérature afin de conforter la validation des résultats ?

33. Pouvez-vous comparer les caractéristiques des patients inclus dans le registre SEER avec ceux du bras comparateur de l'essai clinique ?

34. Serait-il possible d'utiliser les données françaises de l'étude observationnelle Waterhouse et al. (2021) dans la validation du modèle ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

35. Pouvez-vous fournir une analyse de sensibilité en scénario retenant un horizon temporel de 5 ans ?

36. Pouvez-vous mener une analyse de sensibilité en scénario en intégrant les caractéristiques de patients français (en utilisant par exemple l'étude observationnelle Waterhouse et al. ou l'essai clinique Checkmate-743) ?

37. Dans l'analyse en sous-population épithélioïde, pouvez-vous proposer une analyse de sensibilité en scénario retenant la distribution paramétrique alternative, sur la base du classement des critères d'ajustement statistiques AIC/BIC ?

38. Concernant l'analyse de sensibilité en scénario (N°3) sur la décroissance de l'effet traitement, pouvez-vous confirmer que cette décroissance a été appliquée après 2 ans ?

39. Pouvez-vous intégrer les paramètres suivants à l'analyse de sensibilité déterministe univariées :

a. durée de traitement des traitements ultérieurs ;

b. coûts de prises en charge des EI.

40. Concernant l'analyse de sensibilité probabiliste :

a. Pouvez-vous justifier la distribution retenue pour les désutilités associées aux EI ?

b. Pouvez-vous intégrer les durées de traitement de 1ère ligne, le cas contraire pouvez-vous justifier l'absence d'intégration de ce paramètre ?

41. Pouvez-vous montrer, par exemple, à l'aide d'un graphique que le nombre de simulations retenues (1000 itérations) permet de stabiliser l'estimation probabiliste du RDCR ? Si ce n'est pas le cas, pouvez-vous modifier le nombre d'itérations afin qu'il puisse garantir une stabilisation (ou une convergence) de l'estimation probabiliste des résultats du modèle ? Pouvez-vous présenter les résultats probabilistes et actualisés du modèle (coûts, années de vie gagnées, QALY, RDCR en € /années de vie gagnées et RDCR en €/QALY) ?

42. Pouvez-vous proposer des analyses de sensibilité en scénario sur le prix de l'association nivolumab et ipilumumab avec des exemples de variation de prix plus importantes ?

PRESENTATION DES RESULTATS

43. Pouvez-vous commenter les différentiels de coûts des évènements indésirables entre les bras de traitements ?

Analyse d'impact budgétaire

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

PREAMBULE

Une description incomplète du modèle dans le rapport technique soulève des interrogations importantes. Les questions suivantes appellent à des explications complètes et claires et à une actualisation en conséquence du rapport technique.

1. Pouvez-vous expliciter, documenter et justifier le type de modèle choisi (modèle incident, incident/prévalent, …), et préciser son éventuel lien avec le modèle d'aire sous la courbe, développé dans le cadre de l'analyse de l'efficience ? Pouvez-vous décrire l'évolution des patients au sein du modèle et présenter un schéma analytique du modèle d'impact budgétaire représentant notamment l'évolution des cohortes au cours de l'horizon temporel et les principales hypothèses formulées ?

2. Pouvez-vous présenter les données de survies considérées dans le modèle et expliquer comment ces dernières ont été intégrées (données de survie sans progression, données de mortalité…) ?

3. Pour une cohorte donnée cn, les conséquences des évènements en matière de coûts survenant au cours de l'année n+1, sont-elles prises en compte pour la cohorte cn ? Le cas échéant, sur quelle(s) année(s) ces coûts sont-ils rapportés dans les résultats ? Une explication détaillée pour chaque poste de coûts est attendue.

CHOIX STRUCTURANT DE L'EVALUATION

Horizon temporel

4. Sauf argumentation contraire convaincante, pouvez-vous retenir en analyse de référence un horizon temporel de 5 ans ?

CHOIX DE MODELISATION

Population cible et rejointe

5. Pour estimer la population incidente du modèle, il est fait l'hypothèse que cette dernière soit constante. A minima, un taux de croissance de la population aurait pu être appliqué. Pouvez-vous discuter ce point ?

6. Pouvez-vous expliciter ce qu'il est entendu par « malgré l'introduction de l'association de nivolumab et ipilimumab dans le contexte d'une ATU de cohorte, sa pénétration dans l'indication est attendue comme rapide et représenterait 45% des parts de marché en Année 1 » ? Pouvez-vous documenter la construction de cette part de marché ?

7. Il est indiqué dans le rapport technique que : « Dès l'Année 2, le pic de part de marché [redacted] %) serait atteint pour l'association de nivolumab et ipilimumab à un niveau élevé comme cela a pu être envisagé pour d'autres indications en 1ère ligne métastatique où l'immunothérapie venait en remplacement de chimiothérapies anciennes ». La dynamique de diffusion a-t-elle ainsi été appréhendée à partir de données théoriques, ou de données empiriques suite à l'introduction effective des associations (données publiques, internes projetées ou autre) ? Pouvez-vous renseigner les indications auxquelles il est fait référence ?

DONNEES CLINIQUES

8. Pouvez-vous expliquer pourquoi il a été privilégié d'utiliser les durées de traitement obtenues à partir de la méthode des Restricted Means et de ne pas fonder leur estimation directement à partir des courbes de TTD comme dans l'analyse de l'efficience ?

MESURE ET VALORISATION DES COUTS

9. Il est indiqué dans le rapport technique que : « Les postes de coûts inclus dans le modèle d'impact budgétaire sont les mêmes que ceux du modèle d'efficience ». Pourquoi le poste relatif à la prise en charge de la fin de vie n'apparait pas dans les coûts considérés dans l'analyse d'impact budgétaire ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

10. Pouvez-vous fournir une analyse de sensibilité en scénario similaire au scénario N°5 de l'analyse de l'efficience utilisant la SSP comme critère de substitution des durées de traitement ?

PRESENTATION DES RESULTATS

11. Dans la continuité des questions introductives, il est attendu que la présentation des résultats soit accompagnée d'une interprétation de ces derniers.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Schéma analytique du modèle 29

Figure 2. Forest plot résultats de survie globale pour différents sous-groupes (Baas et al. 2021) – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 36

Figure 3. Estimation des proportions de patients dans les états de santé du modèle Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 40

Figure 4. Schéma de l'étude clinique CheckMate-743 Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 41

Figure 5. Comparaison de SG par le modèle de Cox selon le sous-type histologique. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 42

Figure 6. Courbe de Kaplan Meier des données de survie de l'étude MAPS. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 44

Figure 7. Réseau final de la MAR et illustration simplifiée du réseau avec les trois comparateurs. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 45

Figure 10. Graphes des logarithmes du risque cumulés et des résidus de Schoenfeld – Survie Globale - CheckMate-743. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 46

Figure 11. Graphes des logarithmes du risque cumulés et des résidus de Schoenfeld – Survie Sans Progression - CheckMate-743. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 46

Figure 16. Distributions paramétriques log-logistique de la survie globale pour l'ensemble des traitements évalués. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 47

Figure 22. Distributions paramétriques log-logistique de la survie sans progression pour l'ensemble des traitements évalués ; Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 48

Figure 30. Distributions paramétriques - Survie globale de l'association de nivolumab et ipilimumab - sous-population non épithélioïde. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 49

Figure 31. Distributions paramétriques - Survie globale de l'association de pemetrexed et sels de platine - sous-population non épithélioïde. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 49

Figure 32. Distributions paramétriques - Survie sans progression de l'association nivolumab et ipilimumab - sous-population non épithélioïde. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 50

Figure 33. Distributions paramétriques - Survie sans progression de l'association pemetrexed et sels de platine - sous-population non épithélioïde. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 50

Figure 34. Distributions paramétriques- Survie globale de l'association de nivolumab et ipilimumab - sous-population épithélioïde. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 51

Figure 35. Distributions paramétriques - Survie globale de l'association Pemetrexed et sels de platine - sous- population épithélioïde. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 51

Figure 36. Distributions paramétriques- Survie sans progression de l'association Nivolumab et ipilimumab - sous-population épithélioïde. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 52

Figure 37. Distributions paramétriques - Survie sans progression de l'association Pemetrexed et sels de platine - sous-population épithélioïde. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 52

Figure 20. Durée de traitement des comparateurs inclus dans le modèle – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 55

Figure 21. Structure du modèle d'impact budgétaire 80

Figure 22. Estimation des durées et des coûts dans le modèle 80

Figure 23. Impact budgétaire par année sur un horizon temporel de 5 ans 86

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience 8

Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire 9

Tableau 3. Contexte administratif 11

Tableau 4. Contexte clinique 12

Tableau 5 : Étude en cours de développement dans le traitement du mésothéliome pleural malin non résécable en 1re ou 2e ligne 13

Tableau 6. Proportions de patients en survie et en survie sans progression prédites par le modèle log-logistique 20

Tableau 7. Proportions de patients recevant un traitement en SSP dans le modèle 21

Tableau 8. Évolution de la population cible au cours de l'horizon temporel 29

Tableau 9. Distribution des parts de marché du scénario sans nivolumab et ipilimumab 30

Tableau 10. Distribution des parts de marché du scénario avec nivolumab et ipilimumab 30

Tableau 11. Données cliniques intégrées 31

Tableau 12. Identification et sélection des interventions comparées – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 36

Tableau 13. Caractéristiques des patients inclus dans l'essai CheckMate-743 et dans l'étude BMS transversale - France – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 38

Tableau 14. Résultats sur le critère principal de survie globale à l'extraction de base du 03/04/2020 - Étude CheckMate-743.Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 41

Tableau 15. Survie sans progression et taux de réponse objective selon le BICR à l'extraction de base du 03/04/2020 - Étude CheckMate-743. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 42

Tableau 16. Tolérance générale - Étude CheckMate-743. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 43

Tableau 17. Qualité de l'ajustement statistique – DIC - survie globale. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 47

Tableau 18. Médianes de survie globale et proportions de patients en survie globale prédites à partir du modèle Log-logistique. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 47

Tableau 19. Qualité de l'ajustement statistique – DIC - survie sans progression. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 48

Tableau 20. Médianes de survie globale et proportions de patients en survie sans progression prédites à partir du modèle Log-logistique. Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 48

Tableau 21. Probabilités des évènements indésirables inclus dans le modèle – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 53

Tableau 22. Distributions des traitements ultérieurs selon le traitement de 1ère ligne - CheckMate-743 – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 55

Tableau 23. Distributions des traitements ultérieurs (2ème ligne et plus) selon le traitement de 1ère ligne (Scénario 5) Etude BMS transversale, France – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 56

Tableau 24. Durée moyenne des traitements ultérieurs – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 56

Tableau 25. Taux de réponse au questionnaire EQ-ED-3L au cours de l'essai CheckMate-743 Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 57

Tableau 26. Valeurs de désutilité associées au évènements indésirables de grade 3 et 4 Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 57

Tableau 27. Scores d'utilité moyen par état de santé et par traitement Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 59

Tableau 28. Synthèse des hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 59

Tableau 29. Posologies de traitements en survie sans progression – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 60

Tableau 30. Coût d'acquisition des traitements en survie sans progression – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 60

Tableau 31. Coût de l'administration intraveineuse – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 61

Tableau 32. Ressources pour le suivi des patients dans les différents états de santé du modèle – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 61

Tableau 33. Ressources pour le suivi des patients selon les traitements administrés du modèle – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 61

Tableau 34. Valorisation des consultations médicales – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 62

Tableau 35. Valorisation des actes techniques – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 62

Tableau 36. Valorisation des actes biologiques – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 62

Tableau 37. Valorisation des évènements indésirables inclus dans le modèle – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 63

Tableau 38. Coût de transport – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 65

Tableau 39. Posologies des traitements ultérieurs – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 65

Tableau 40. Valorisation des coûts de fin de fins, tous lieux de décès confondus – Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 66

Tableau 41. Résultats actualisés de l'analyse de référence en années de vie (AVs) et en QALYs 66

Tableau 42. Coûts par poste pour chaque intervention comparée, en analyse de référence, sur la durée totale de la simulation 66

Tableau 43. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation 67

Tableau 44. Paramètres testés dans l'analyse de sensibilité déterministe 69

Tableau 45. Paramètres testés dans l'analyse de sensibilité probabiliste et distributions des probabilités 71

Tableau 46. Résultats de l'analyse de sensibilité quant aux choix structurants, aux hypothèses et choix de modéli-sation (RDCR). Source : Rapport technique de l'industriel (Février 2022) 72

Tableau 47. Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation de l'analyse exploratoire dans la sous-population non épithélioïde 75

Tableau 48. Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation de l'analyse complémentaire sur la sous-population épithélioïde 77

Tableau 49. Synthèse sur les hypothèses et choix méthodologiques de l'analyse d'impact budgétaire 81

Tableau 50. Coût moyen par patient pour chaque traitement 84

Tableau 51. Résultats de l'impact budgétaire 85

Tableau 52. Paramètres considérés dans l'analyse de sensibilité déterministe 86

Tableau 53. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe 87

Tableau 54. Analyses de scénario sur les choix de modélisation 87

Tableau 55. Résultats des analyses de sensibilité en scénario sur les choix de modélisation 89

Références bibliographiques

Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3. Lancet. 2021;397(10272):375-386. doi:10.1016/S0140-6736(20)32714-8

Chouaid et al. Determinants of malignant pleural mesothelioma survival and burden of disease in France: a national cohort analysis. 26 February 2018. Disponible en ligne: https://doi.org/10.1002/cam4.1378

Gilg Soit Ilg A, Ducamp S, Gramond C, Audignon-Durand S, Chamming's S, de Quillacq A et al. Programme nationale de surveillance du mésothéliome (PNSM). Actualisation des principaux résultats. BEH. 28 avril 2020 ;3-4 : 28-37

Goldberg S, Rey G. Modélisation de l'évolution de la mortalité par mésothéliome dela plèvre en France.Projections à l'horizon 2050. Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire ; 2012. 27p. disponible à partir de l'URL http://www.invs.sante.fr

Laaksonen S, Ilonen I, Kuosma E, et al. Malignant pleural mesothelioma in Finland: regional and gender variation. Acta Oncol. 2019;58(1):38-44. doi:10.1080/0284186X.2018.1532599

Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. Med Decis Making. 2013;33(6):743-754. doi:10.1177/0272989X12472398

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. 2010;102(1):80-86. doi:10.1038/sj.bjc.6605417

NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Malignant Pleural Mesothelioma. Version 2.2021- Février 2021

Ouwens MJ, Philips Z, Jansen JP. Network meta-analysis of parametric survival curves. Res Synth Methods. 2010;1(3-4):258-271. doi:10.1002/jrsm.25

Poulalhon, C., Rotelli-Bihet, L., Fagot-Campagna, A., Aubry, R. & Tuppin, P. Recours aux soins palliatifs hospitaliers des personnes décédées en 2013 en France selon leurs caractéristiques et pathologies. BEH (2017).

Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Mésothéliome pleural malin. 15ème édition. 2020. Disponible en ligne : https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2020/04/MM_2020_VDEF.pdf (consulté le 6 janvier 2021)

Remon J, Nadal E, Dómine M, et al. Malignant pleural mesothelioma: Treatment patterns and outcomes from the Spanish Lung Cancer Group. Lung Cancer. 2020;147:83-90. doi:10.1016/j.lungcan.2020.06.034

Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial [published correction appears in Lancet Oncol. 2019 Mar;20(3):e132]. Lancet Oncol. 2019;20(2):239-253. doi:10.1016/S1470-2045(18)30765-4

Waterhouse DM, Nwokeji ED, Boyd M, et al. Treatment patterns and outcomes of patients with advanced malignant pleural mesothelioma in a community practice setting. *Future Oncol*. 2021;17(19):2439-2448. doi:10.2217/fon-2021-0047

Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [published correction appears in Lancet. 2016 Apr 2;387(10026):e24]. Lancet. 2016;387(10026):1405-1414. doi:10.1016/S0140-6736(15)01238-6

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse Coût-Efficacité
ACU	Analyse Coût-Utilité
AIC	*Akaike Information Criterion*
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASD	Analyses de Sensibilité Déterministes
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ASP	Analyses de Sensibilité Probabilistes
AV	Année de vie (Life years, LY)
BEH	Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire
BIC	*Bayesian information criterion*
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CT	Commission de la Transparence
DIC	*Deviance Information Criterion*
EI	Evènements Indésirables
ENCC	Echelle Nationale de Coûts à méthodologie commune
EORTC	*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*
GHM	Groupe Homogène de Malade
GHS	Groupe Homogène de Séjour
GME	Groupe Médico-Economique
GMT	Groupe Médico-Tarifaire
HAD	Hospitalisation à Domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	*Hazard Ratio*
HTA	*Health Technology Assesment* (Agences d'évaluation des technologies de santé)
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
IPC	Indice des Prix à la Consommation
IV	Intraveineuse
KM	Kaplan Meier
MAR	Méta-Analyse en Réseau
MCO	Médecine-Chirurgie-Obstétrique
mSG	Médiane de Survie Globale
mSSP	Médiane de Survie Sans Progression
NABM	Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
NICE	National Institute for health and Clinical Excellence

PNSM	Programme National de Surveillance du Mésothéliome
PPTTC	Prix Publics Toutes Taxes Comprises
QALY	Quality Adjusted Life Year (année de vie pondérée par la qualité)
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RDCR	Ratio Différentiel Coût-Résultat
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SG	Survie Globale
SMR	Service Médical Rendu
SPP	Survie Post-Progression
SSP	Survie Sans Progression
SSR	Soins de Suite et de Réadaptation
TNB	Table Nationale de Biologie
TTD	Time Treatment Discontinuation

Retrouvez tous nos travaux sur

www.has-sante.fr

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social

© Haute Autorité de santé – mars 2022 – ISBN :