



HAL
open science

Efficienc e d'une immunothérapi e adjuvante chez des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction oeso-gastrique dans la pratique clinique courante française

Paul Casabianca

► **To cite this version:**

Paul Casabianca. Efficienc e d'une immunothérapi e adjuvante chez des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction oeso-gastrique dans la pratique clinique courante française. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03923231

HAL Id: dumas-03923231

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03923231v1>

Submitted on 4 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 08/12/2022

PAR

Monsieur Casabianca

Né le 02/04/1994 à Chambray-Lès-Tours

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

Efficienc e d'une immunothérapie adjuvante chez des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique dans la pratique clinique courante française

JURY :

Président : Docteur Carole Siani

Membres :

Docteur Carole Siani en qualité de directrice de thèse
Docteur Francois-Emery Cotte en qualité de membre du jury
Docteur Guillaume Hache en qualité de membre du jury

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	-----------------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDT Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE
--

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Remerciements

Au jury de thèse,

A Madame le Docteur Carole SIANI,

De l'Université Aix-Marseille, Faculté de Pharmacie Aix-Marseille,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse et l'encadrement de cette dernière,

Pour l'intérêt porté à mon travail,

Hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur Francois-Emery COTTE,

Du laboratoire Bristol Myers Squibb France,

Pour avoir soufflé l'idée de ce sujet,

Pour votre bienveillance, votre disponibilité et votre envie de partager votre immense expertise,

Sincères et chaleureux remerciements.

A Monsieur le Docteur Guillaume HACHE,

De l'Université Aix-Marseille, Faculté de Pharmacie Aix-Marseille,

Pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse,

Pour votre écoute et votre disponibilité tout au long de mon cursus de Pharmacie,

Sincères et chaleureux remerciements.

A mes parents, qui m'ont inspiré, m'ont soutenu, et m'ont donné l'envie de travailler dans le milieu de la santé,

A mon frère et ma sœur, à mes grands-parents, mon oncle et mes tantes,

A mes camarades du service MESP du laboratoire Bristol Myers Squibb France,

A ma chérie qui partage ma vie et qui m'a soutenu lors de mes weekends studieux,

A mes amis, L.F, A.G, E.R, J.P, A.S, P.B, M.N, L.C, A.C, M.A, M.B, J.J, F.T, C.L, M.D,

A mes amis, Parisiens, Dauphinois et Marseillais,

Merci

Résumé

Cette thèse présente l'analyse d'efficacité d'une immunothérapie adjuvante (nivolumab) chez des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique présentant des traces de maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante et une résection tumorale complète. Le comparateur correspond à la stratégie de référence en France reposant sur la surveillance active des patients.

Un modèle coût-utilité de type Markov a été conçu en considérant une perspective système de santé. Ce modèle intègre 4 états de santé : survie sans maladie (SSM), survie post-récidive locorégionale (LR), survie post-récidive distante (DR) et décès. Les patients entrent dans le modèle dans l'état SSM et passent dans les états survie post-récidive (LR et DR) selon les données de l'essai clinique pivot. Les probabilités de transition entre les états survie post-récidive et décès proviennent de données de vie réelle et sont indépendantes du bras de traitement. Chaque état de santé est associé à un score d'utilité et à un coût moyens. L'incertitude est évaluée au moyen d'analyses de sensibilité.

Sur un horizon temporel de 15 ans et en actualisant les coûts et résultats, nivolumab permet de gagner en moyenne 0,98 année de vie en parfait état de santé par rapport à son comparateur. Ce gain est associé à un surcoût moyen de 48 634 €. Ainsi, nivolumab est associé à un ratio différentiel coût-résultats de 49 572 €/QALY dans l'analyse de référence. Les différentes analyses de sensibilité conduites viennent confirmer ce résultat.

Finalement, nivolumab apparaît comme une stratégie plus coûteuse et efficace que son comparateur et semble donc être efficace dans cette indication.

Table des matières

Liste des figures	12
Liste des tableaux	13
I. Introduction : place et objectifs de l'évaluation médico-économique en France	14
II. Contexte de la présente évaluation médico-économique	19
A. Description de la pathologie et de l'indication précise	19
B. Description du mécanisme d'action de l'immunothérapie : nivolumab	20
C. Présentation de la prise en charge actuelle	21
III. Synthèse des données cliniques mobilisées	24
A. Données d'efficacité	24
B. Données de tolérance	28
IV. Objectifs et Choix structurants retenus dans le modèle	29
A. Objectif de l'évaluation	29
B. Choix de la méthode d'évaluation	29
C. Choix de la perspective	29
D. Population d'analyse	30
E. Interventions comparées	30
F. Horizon temporel	31
G. Actualisation	32
H. Traitement de l'incertitude	33
V. Modélisation	35
A. Population simulée et sous-populations spécifiques	35
B. Structure du modèle	36
C. Prise en compte de la dimension temporelle	40
D. Les données cliniques	43
i. Méthode retenues pour documenter l'efficacité dans le modèle	43
ii. Intégration des données d'efficacité dans la modélisation	44
iii. Méthode retenue pour prendre en compte les traitements ultérieurs	49
iv. Méthode retenues pour estimer l'occurrence des événements indésirables	50
v. Méthode retenues pour estimer les durées de traitement	51
E. Les données d'utilités	52
i. Source des données d'utilité	52
ii. Intégration des données d'utilité dans le modèle	53

iii.	Desutilites liés aux évènements indésirables	53
F.	Les coûts mobilisés	55
i.	Coûts d'acquisition et d'administration des traitements médicamenteux	55
ii.	Coûts des évènements indésirables	57
iii.	Coûts de suivi dans l'état survie sans maladie	58
iv.	Coûts de suivi dans l'état survie post-récidive	61
v.	Coûts des traitements ultérieurs	63
vi.	Coûts de transport	65
vii.	Coûts de fin de vie	66
VI.	Validation du modèle	67
A.	Validation interne	67
B.	Validation externe	68
VII.	Présentation des analyses en scenario	72
A.	Horizon temporel	72
B.	Taux d'actualisation	72
C.	Structure du modele	72
D.	Structure du modele et source alternative pour renseigner la survie post-récidive	73
E.	Méthode d'extrapolation alternative pour le temps jusqu'à la récidive	74
F.	Tolérance	75
G.	Prise en compte de la qualité de vie	75
VIII.	Présentation des résultats de l'analyse	76
A.	Résultat de l'analyse de référence	76
i.	Résultats clinique et de qualité de vie	76
ii.	Résultats sur les coûts	77
iii.	Résultats d'efficience	77
B.	Exploration de l'incertitude	79
i.	Analyses de sensibilité déterministe	79
ii.	Analyses de sensibilité probabiliste	80
iii.	Analyses en scénario	82
IX.	Discussion et conclusion	86
	Abréviations et acronymes	88
	Références bibliographiques	90

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Représentation d'un plan coût-efficacité	16
Figure 2. Représentation d'une frontière d'efficience	17
Figure 3. Représentation du mécanisme d'action de nivolumab.....	20
Figure 4. Arbre décisionnel pour la prise en charge des CO et de la JOG opérables.....	22
Figure 5. Design de l'essai CheckMate-577.....	24
Figure 6. SSM (ou DFS) de l'essai CheckMate-577 (gel de base : février 2021).....	26
Figure 7. Structure du modèle Semi-Markovien à 4 états de santé simplifié.....	39
Figure 8. Procédure de sélection des fonctions d'extrapolation selon Latimer et al. 2013.....	42
Figure 9. Courbes du risque de récurrence au cours du temps dans l'essai CheckMate-577.....	44
Figure 10. Présentation des quatre fonctions d'extrapolation ajustées au TJR des patients du bras nivolumab de l'essai.....	45
Figure 11. Présentation des quatre fonctions d'extrapolation ajustées au TJR des patients du bras placebo de l'essai.....	45
Figure 12. Extrapolation à 20 ans du TJR des patients du bras nivolumab de l'essai.....	46
Figure 13. Extrapolation à 20 ans du TJR des patients du bras placebo de l'essai.....	46
Figure 14. TJR (ou TTR) mis en regard de la SSM (ou DFS) de l'essai CheckMate-577.....	68
Figure 15. Validation externe des résultats de SSM modélisés à partir de la distribution Gamma-généralisée pour le bras surveillance par rapport à la SSM de l'étude FREGAT	69
Figure 16. Validation externe de la SG modélisée dans l'analyse de référence et d'un scénario pour le bras surveillance par rapport à l'étude FREGAT et aux études Kukar et al. 2015 et Alnaji et al. 2016	71
Figure 17. Structure du modèle de Markov à 3 états : Scénario 3.....	73
Figure 18. Structure du modèle de Markov à 3 états : Scénario 4.....	73
Figure 19. Extrapolation à 20 ans du TJR des patients inclus dans le bras nivolumab de l'essai CheckMate-577	74
Figure 20. Frontière d'efficience de l'analyse coût-utilité (€/QALY)	78
Figure 21. Diagramme en tournade de l'analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres impactant le plus le RDCR	80
Figure 22. Nuage de points des coûts par QALY de nivolumab versus surveillance dans l'analyse de sensibilité probabiliste	81
Figure 23. Courbe d'acceptabilité de l'efficience de nivolumab versus surveillance	82

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Utilisation des données de vie réelle	27
Tableau 2 : Taux de recours à une chimiothérapie adjuvante	31
Tableau 3 : Tableau récapitulatif des lois de distributions pour les principaux types de paramètre utilisées.....	34
Tableau 4 : Caractéristiques des patients inclus dans l'essai CheckMate-577.....	35
Tableau 5 : Taux de traitements ultérieurs post-récidive renseigné dans le modèle	49
Tableau 6 : Durée de traitement médiane rapportée dans l'essai CheckMate-577	50
Tableau 7 : EI liés au traitement modélisés via l'essai.....	51
Tableau 8 : Valeurs d'utilité rapportées dans l'essai CheckMate-577 et utilisées dans le modèle	53
Tableau 9 : Données de désutilités liées aux EI de grade 3-4	54
Tableau 10 : Coûts d'acquisition de nivolumab pris en charge par l'assurance maladie en sus des prestations d'hospitalisation	56
Tableau 11 : Coût d'administration de nivolumab administré en séance à l'hôpital.....	57
Tableau 12 : Liste non exhaustive des coûts des EI de grade 3-4	58
Tableau 13 : Actes et coûts de suivi dans le CO ou de la JOG dans l'état SSM.....	60
Tableau 14 : Calculs des dépassements d'honoraires des consultations (en ville et à l'hôpital).....	61
Tableau 15 : Coûts unitaires des visites	61
Tableau 16 : Actes et coûts de suivi dans le CO ou de la JOG dans l'état SPR.....	62
Tableau 17 : Synthèse des coûts de suivi par états de santé.....	62
Tableau 18 : Cout d'administration des traitements ultérieurs à domicile par un(e) infirmier(e)	64
Tableau 19 : TJR extrapolé et observé dans l'essai CheckMate-577	68
Tableau 20 : SSM extrapolée et observée dans le bras surveillance de l'essai CheckMate-577 versus SSM de l'étude FREGAT	69
Tableau 21 : Résultats de santé désagrégés moyens par patient et par traitement	76
Tableau 22 : Résultats de coûts désagrégés moyens par patient et par traitement	77
Tableau 23 : Résultats actualisés de l'analyse coût-résultat (analyse de référence)	78
Tableau 24 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les 10 variables du modèle impactant le plus le RDCR	79
Tableau 25 : Résultats synthétiques des analyses en scénario et variation du RDCR par rapport à l'analyse de référence	83

I. INTRODUCTION : PLACE ET OBJECTIFS DE L'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE EN FRANCE

L'évaluation médico-économique (EME) des produits de santé prend son sens où l'inéluctable augmentation des dépenses de santé résultant de l'arrivée de nouvelles innovations thérapeutiques (par exemple, immunothérapie, thérapies géniques et ciblés en oncologie) est confrontée à une contrainte budgétaire forte. En outre, la gestion d'une enveloppe limitée financée par la collectivité est déléguée à un décideur public. Au-delà de la simple maîtrise des coûts de ces nouvelles stratégies thérapeutiques, il convient pour le décideur d'en connaître l'efficacité, condition sine qua non pour orienter vers une prise de décision juste, retenant les thérapies apportant le plus grand bénéfice pour la collectivité.

En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) mène depuis sa création, des travaux d'évaluation économique pour aider le décideur public à optimiser l'utilisation des ressources allouées à la santé.

Cette mission d'EME a été renforcée à plusieurs reprises :

- avec la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) pour 2008 qui confie à la HAS la responsabilité d'émettre des recommandations et des avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces i ;
- avec la LFSS pour 2012 qui introduit l'efficacité des produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux) dans les critères évalués par la HAS ii .

Les laboratoires pharmaceutiques ont désormais l'obligation de déposer, pour certains produits et sous certaines conditions, un dossier d'EME à la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) de la HAS en parallèle du dossier médico-technique soumis à la Commission de la Transparence (CT) iii. La CEESP émet un avis sur l'EME soumise par l'industriel, appelé « avis d'efficacité ».

Il est à noter que les conditions d'éligibilité à l'EME ont évolué depuis le décret du 2 octobre 2012 de l'article 47 de la LFSS de 2012.

Ainsi, à compter du 1^{er} janvier 2023, le laboratoire pharmaceutique sera tenu de soumettre un dossier d'EME lors de la demande de remboursement d'un médicament dans les conditions suivantes iv :

- l'industriel sollicite une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) de niveau I, II ou III ;
- et, le produit est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses d'assurance maladie, c'est-à-dire lorsque le chiffre d'affaires prévisionnel du médicament est ≥ 20 millions d'euros (la 2^{ème} année pleine de commercialisation) dans l'indication concernée par la demande ou si le médicament a un impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades, ou est un médicament de thérapie innovante (MTI).

Par exception, une EME n'est pas requise :

- lorsque le médicament n'est protégé par aucun brevet, ni aucun certificat complémentaire de protection ;
- lorsque la demande concerne une extension d'indication pédiatrique pour laquelle l'indication chez les adultes est déjà prise en charge par la solidarité nationale ;
- lorsque la demande concerne une extension d'indication qui engendre une hausse de la population rejointe par le produit, de moins de 5% à 2 ans.

La mesure de l'intérêt médico-économique d'une stratégie de santé se définit par son efficacité comparée à l'existant. L'efficacité de la stratégie évaluée par rapport à l'existant est établie par la comparaison des ressources employées (coûts) avec les résultats de santé obtenus (en général : année de vie gagnée en parfait état de santé [Quality Adjusted Life Year, QALY]) ; elle s'exprime par le calcul d'un ratio différentiel coût-résultat (RDCR).

En notant :

- C1 = Coût moyen de la stratégie de référence (ou l'existant)
- C2 = Coût moyen de l'intervention évaluée
- E1 = le nombre moyen de QALY avec la stratégie de référence (ou l'existant)
- E2 = le nombre moyen de QALY avec l'intervention évaluée

On peut calculer le différentiel des coûts et des QALY : Soit $\Delta C = C2 - C1$ et $\Delta E = E2 - E1$. Le RDCR est obtenu par la formule suivante : $RDCR = \Delta C / \Delta E$.

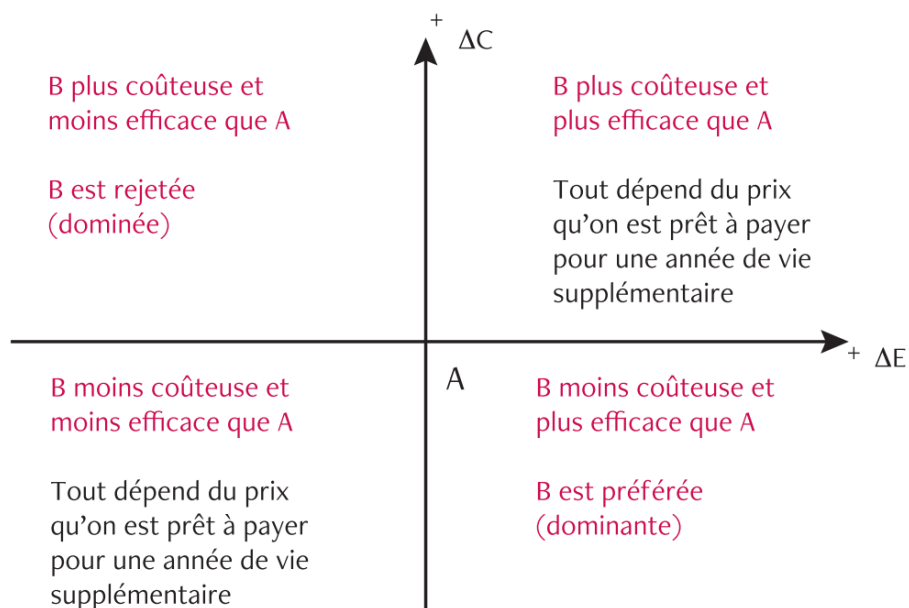
Ce résultat s'interprète comme le surcoût induit par l'intervention évaluée pour un QALY supplémentaire par rapport à la stratégie de référence (ou l'existant).

En France (contrairement au Royaume-Uni) aucune valeur de référence n'est à ce jour établie par le décideur public, il n'existe pas de seuil d'efficacité.

Les conditions de l'efficacité d'un produit sont établies lorsque le niveau d'incertitude généré par les choix méthodologiques ou les données sur lesquelles repose l'évaluation est suffisamment faible pour que l'estimation puisse être considérée comme interprétable.

Néanmoins, il est attendu à ce que le plan coût-efficacité soit présenté afin de déterminer la frontière d'efficacité. Dans cette représentation, les différentes interventions comparées sont classées dans un repère coût-efficacité permettant de présenter les résultats finaux de l'EME. L'axe des abscisses correspond au différentiel d'efficacité des interventions comparées et l'axe des ordonnées correspond au différentiel de coût. L'interprétation du placement des différentes interventions comparées dans le plan coût-efficacité est présentée dans la Figure 1 ci-dessous. A représente la l'intervention de référence et B l'intervention innovante étudiée.

Figure 1. Représentation d'un plan coût-efficacité



ΔE : différentiel d'efficacité moyenne ; ΔC : différentiel de coût moyen entre les deux interventions

Source : *L'Évaluation Médico-économique – Concepts et Méthodes* / Claude Le Pen, Pierre Lévy

La frontière d'efficacité identifie les stratégies les plus efficaces (avec le meilleur rapport coût-efficacité) en mobilisant le concept de dominance.

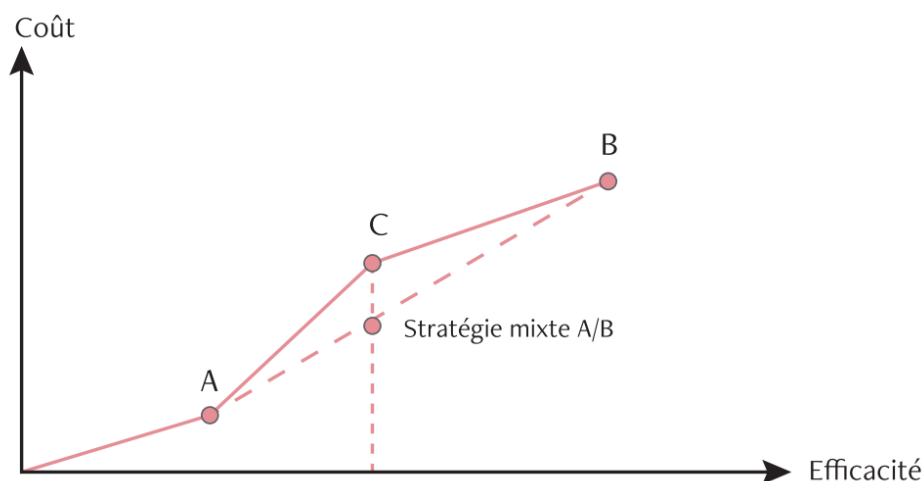
Il est considéré comme dominée, toute stratégie figurant dans le cadran Nord-Ouest car plus coûteuse et moins efficace que la stratégie de référence et comme dominante une stratégie du cadran Sud-Est donc moins coûteuse et plus efficace que la stratégie de référence.

Une stratégie reste efficace par rapport à une référence si bien que plus coûteuse, elle se présente plus efficace que la stratégie de référence : cadran Nord-Est.

La notion de frontière d'efficacité est présentée dans la Figure 2. Les stratégies A et B figurent sur cette dernière car elles sont à la fois plus efficaces et plus coûteuses que la stratégie de référence (origine).

A noter que la notion de dominance faible est présentée dans la figure ci-dessous. En effet, C est faiblement dominé par le recours à une stratégie mixte A/B qui pour la même efficacité serait moins coûteuse.

Figure 2. Représentation d'une frontière d'efficience



Source : *L'Évaluation Médico-économique – Concepts et Méthodes* / Claude Le Pen, Pierre Lévy

Cette notion de dominance faible témoigne du besoin de présenter simultanément l'ensemble des stratégies pertinentes au lieu de conduire des comparaisons deux-à-deux ne permettant pas de capturer cette situation.

Enfin, il est attendu à ce que les différentes sources d'incertitude qui entourent le RDCR soient identifiées et qu'on apprécie l'importance de chacune de ces sources sur les résultats de l'analyse d'une part et l'impact de la globalité des sources d'incertitude sur les résultats d'autre part.

Pour répondre à cet objectif, l'industriel conduit des analyses en scénarios où des valeurs extrêmes et des situations particulières sont testées, des analyses de sensibilité où chaque paramètre est varié un à un (analyse de sensibilité déterministe) et des analyses de sensibilité où l'ensemble des paramètres rentrant en compte dans l'évaluation sont variés ensemble selon des lois de probabilités cohérentes avec la distribution des différents paramètres (analyse de sensibilité probabiliste).

L'objectif principal de cette thèse d'exercice est de présenter un exemple d'EME que j'ai pu conduire : analyse de l'efficience de nivolumab en monothérapie adjuvante dans le cancer de l'œsophage (CO) ou de la jonction œso-gastrique (JOG) à partir d'un essai clinique pivot de phase III et d'une modélisation robuste. Cette EME a été soumise et évaluée par la HAS et a fait l'objet d'un poster vi présenté à l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research - Europe 2022.

La conduite d'une analyse médico-économique nécessite la réalisation d'un certain nombre d'étapes, principalement :

- Estimer la survie des patients atteints de cancer CO ou de la JOG au sein de différents états de santé traités par l'innovation thérapeutique et les stratégies thérapeutiques actuelles ;
- Estimer le coût de la prise en charge du CO ou de la JOG depuis l'arrivée de l'innovation thérapeutique et estimer le surcoût lié à l'introduction de cette dernière ;
- Evaluer la qualité de vie (et son évolution via les différents états de santé) des patients atteints de CO ou de la JOG et traités par les diverses stratégies thérapeutiques.

Après avoir introduit la place, les objectifs et les grands principes de l'EME, le deuxième chapitre de la thèse décrira le contexte clinique dans lequel s'insère cette analyse. Nous commencerons par décrire l'épidémiologie du CO ou de la JOG puis et sa prise en charge thérapeutique actuelle.

Dans la troisième section, nous effectuerons un état des lieux des données cliniques et de vie réelle disponibles pour renseigner l'impact sur la santé de l'innovation thérapeutique présente et de la stratégie thérapeutique actuelle.

La quatrième partie présentera l'objectif de l'analyse et les multiples choix méthodologiques retenus venant structurer cette dernière.

Ensuite, le cinquième chapitre détaillera et expliquera la modélisation mise en œuvre.

Nous expliquerons et montrerons alors comment a été examiné la fidélité du modèle à produire des résultats justes, robustes et cohérents.

Dans le septième chapitre, nous présenterons les différentes analyses en scénario conduites pour examiner l'impact des choix structurants et de modélisation alternative sur les résultats de l'analyse.

L'avant dernière section sera consacrée à la présentation des différents résultats.

Enfin, nous discuterons et conclurons sur ce travail.

II. CONTEXTE DE LA PRESENTE EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE

Nivolumab a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 28 juillet 2021 « en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de CO ou de la JOG, présentant des traces de maladie résiduelle après une radiochimiothérapie (RCT) néoadjuvante ». Dans ce contexte, pour obtenir le remboursement de nivolumab dans l'indication susmentionnée et conformément au décret en vigueur, j'ai conduit la soumission une évaluation médico-économique auprès de la HAS.

A. DESCRIPTION DE LA PATHOLOGIE ET DE L'INDICATION PRECISE

Le CO est le troisième cancer digestif le plus fréquent en France (après le cancer colorectal et le cancer gastrique) avec une incidence estimée à 5 445 nouveaux cas en 2018 vii. Le cancer de la JOG représente quant à lui 30% de l'incidence des carcinomes gastriques, soit une incidence estimée à 1 967 nouveaux cas en 2018 viii .

On distingue deux sous-types histologiques du CO : le carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) majoritaire (60% des cas) ix . Le CEO est le plus souvent localisé au niveau du tiers moyen et supérieur de l'œsophage tandis que l'adénocarcinome se développe majoritairement dans le bas de l'œsophage x .

Le CO est un cancer qui atteint davantage les hommes que les femmes (sexe-ratio égal à 4,5). La majorité des diagnostics (62%) se fait à des stades localement avancés (un tiers des patients) ou métastatiques xi . Ce diagnostic peut être tardif en raison du caractère agressif de ces tumeurs et de la non-spécificité des symptômes (dysphagie progressive et persistante, altération de l'état général, régurgitations, hoquet ou encore une haleine fétide) xii .

Malgré une diminution du taux de mortalité lié à ce cancer depuis 1990, son pronostic reste sombre avec une Survie Globale (SG) à 5 ans tous stades confondus de 13,9% xiii . Les cancers de la JOG partagent ce même pronostic.

La classification la plus fréquemment utilisée est la classification TNM. Au stade local, les CO atteignent la muqueuse et la sous-muqueuse (stade Tis – T1b) et progressent pour infiltrer le muscle (stade T2). L'histoire de la maladie peut donner lieu à l'extension aux régions voisines comme la plèvre, le péricarde, le diaphragme ou la trachée, avec ou sans envahissement ganglionnaire et finir par la dissémination sous forme de métastases (T4b).

Dans l'indication des patients atteints de CO ou de la JOG ayant reçus une RCT néoadjuvante précédant une résection complète de la tumeur (R0) et présentant des traces de maladie résiduelle, la médiane de SG à partir de la résection est d'environ 29 mois xiv .

B. DESCRIPTION DU MECANISME D'ACTION DE L'IMMUNOTHERAPIE : NIVOLUMAB

Nivolumab est un anticorps monoclonal d'immunoglobuline G4 entièrement humain qui se lie aux récepteurs PD-1 et bloque leur interaction avec PD-L1 et PD-L2, empêchant ainsi l'activation de la voie PD-1.

La voie PD-1 est un inhibiteur immunitaire bien connu qui empêche le fonctionnement du système immunitaire, notamment l'activation des cellules T, lorsqu'il est activé.

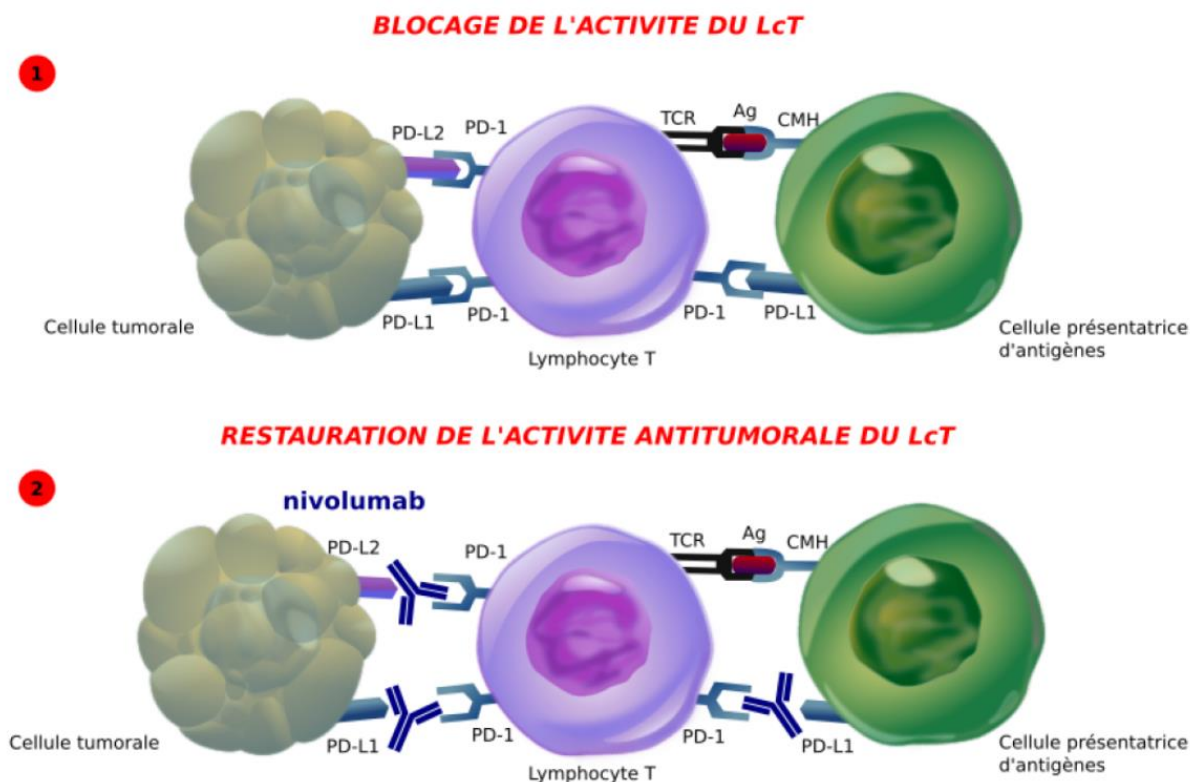
Il existe deux ligands : PD-L1 et PD-L2 pour la voie PD-1. Les ligands PD-L1 et PD-L2 sont des protéines spécifiques exprimées à la surface des cellules immunitaires (ainsi que des cellules tumorales et d'autres cellules du micro-environnement tumoral) et se lient aux récepteurs PD-1 sur les cellules T.

Lorsque la liaison avec le récepteur PD-1 se produit, la voie PD-1 est activée et diminue la capacité des cellules T à tuer les cellules tumorales en inhibant leur prolifération et la sécrétion de cytokines.

Ainsi, l'activité des cellules T contre les cellules tumorales est potentialisée grâce à nivolumab.

Ce mécanisme d'action est également présenté dans la Figure 3 ci-dessous.

Figure 3. Représentation du mécanisme d'action de nivolumab



Source : Acthera – Université de Lille

C. PRESENTATION DE LA PRISE EN CHARGE ACTUELLE

Dans cette partie, nous allons présenter le recensement et la description des options thérapeutiques alternatives au nivolumab disponibles.

Actuellement, la classification TNM, et l'histologie des CO et de la JOG déterminent la prise en charge de la maladie.

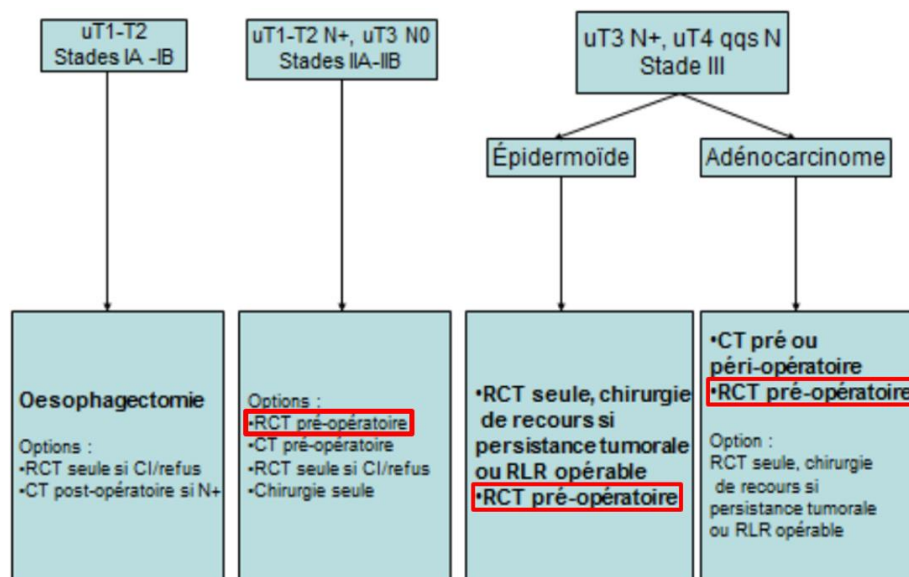
Les recommandations du Thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) de 2016 (datant d'avant l'arrivée de l'immunothérapie dans le CO et de la JOG et donc en vigueur lors de la rédaction du dossier) pour le traitement des carcinomes opérables reposent tout d'abord sur une œsophagectomie dans les stades locaux (T1-T2).

En cas d'envahissement ganglionnaire ou de stade T3 sans atteinte ganglionnaire, une RCT ou une chimiothérapie (CT) peut être proposée, seule ou en néoadjuvant (ou pré-opératoire).

Dans les stades plus avancés (T3 avec atteinte ganglionnaire, T4), la prise en charge dépend de l'histologie de la tumeur (Figure 4) :

- Pour les CO de type épidermoïde : une RCT exclusive suivie d'une résection de rattrapage en cas de persistance tumorale ou de récurrence peut être réalisée. Une RCT néoadjuvante (ou pré-opératoire) suivie d'une résection peut aussi être envisagée ;
- Pour les CO et de la JOG de type adénocarcinome : une RCT néoadjuvante (ou pré-opératoire) ou une chimiothérapie pré-opératoire ou péri-opératoire à base de cisplatine et de 5-FU peut être proposée, avec possibilité de réaliser une RCT exclusive suivie d'une résection de rattrapage en cas de persistance tumorale ou de récurrence xv .

Figure 4. Arbre décisionnel pour la prise en charge des CO et de la JOG opérables



CI : contre-indication ; CT : chimiothérapie ; RCT : radiochimiothérapie

Source : TNCD 2016

En synthèse, les recommandations du TNCD définissent la prise en charge des CO et de la JOG de stade II/III par l'association de la résection tumorale avec une prise en charge radiochimiothérapeutique :

- Pour les CO/JOG des deux histologies : RCT néoadjuvante ;
- Pour les CO/JOG de type épidermoïde : possibilité de RCT exclusive (ou seule) suivie d'une chirurgie de rattrapage en cas de persistance ou de récurrence ;
- Pour les CO/JOG de type adénocarcinome : possibilité de réaliser une CT néoadjuvante ou péri-opératoire (i.e. avant et après la chirurgie).

Les recommandations n'indiquent aucun traitement après une RCT néoadjuvante avant la progression tumorale (récidive locorégionale ou récurrence à distance). La seule stratégie pertinente est donc la surveillance du patient jusqu'à sa progression.

Cependant, malgré la RCT et la résection tumorale complète, la majorité des patients présentent des traces résiduelles de la maladie et sont ainsi considérés à « haut risque » de récurrences xvi . L'essai clinique pivot de Phase III : CheckMate-577 a évalué nivolumab dans cette situation thérapeutique xvii .

Nivolumab est le premier traitement disposant d'une AMM dans le traitement adjuvant du CO et de la JOG. De plus, les recommandations françaises et européennes ne mentionnent aucune thérapie médicamenteuse ou non médicamenteuse dans le traitement adjuvant du CO et de la JOG réséqué après une RCT néoadjuvante.

Une analyse ad-hoc de la pratique courante française a été réalisée à partir de FREGAT, la base de données nationales des cancers œso-gastrique.

FREGAT est une cohorte française multicentrique (on compte un total de 35 centres publics et privés, actifs, répartis sur l'ensemble du territoire métropolitain) financée par l'INCA dont le promoteur est le CHU de Lille incluant des patients diagnostiqués d'un CO, de la JOG ou de l'estomac depuis 2014.

Une analyse rétrospective xviii des patients inclus dans la cohorte FREGAT entre 2014 et 2019 a permis d'identifier 382 patients avec un CO ou de la JOG localement avancé ayant reçus une RCT néoadjuvante. Parmi eux, 362 patients (95%) ne recevaient pas de traitement actif et étaient sous surveillance.

Ainsi, dans la prise en charge des patients présentant un CO ou de la JOG au stade localement avancé, la surveillance est la référence au stade adjuvant pour les patients ayant reçu une RCT néoadjuvante suivie d'une résection.

III. SYNTHÈSE DES DONNÉES CLINIQUES MOBILISÉES

A. DONNÉES D'EFFICACITÉ

Données issues de l'étude clinique réalisée sur le produit évalué dans l'indication demandée au remboursement

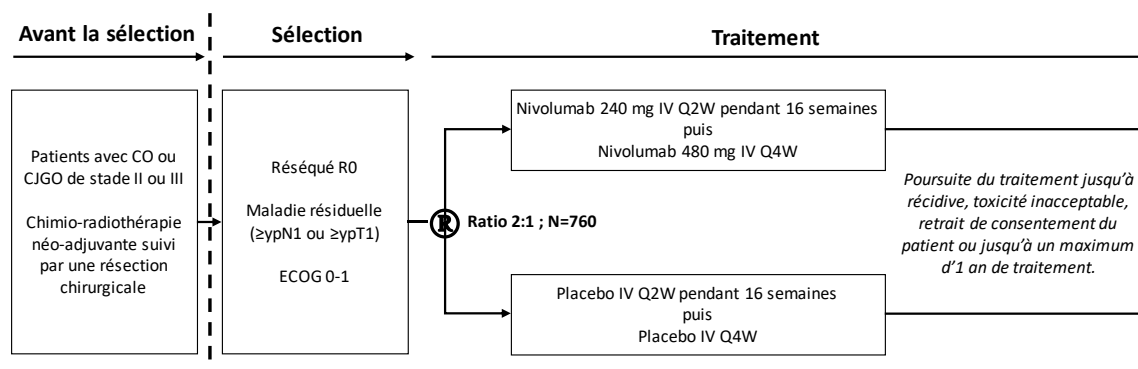
A ce jour, nivolumab étant disponible dans de nombreuses indications xix (cancer du poumon, mélanome, carcinome urothélial, mésothéliome pleural), l'extension d'indication de nivolumab présente : en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de CO ou de la JOG, présentant des traces de maladie résiduelle après une RCT néoadjuvante repose sur les données de l'essai CheckMate-577 xx, un essai de phase III, randomisé (randomisation stratifiée selon l'histologie, l'envahissement ganglionnaire et le score PD-L1 des patients), en double aveugle, multicentrique, versus placebo (surveillance) chez des patients :

- Diagnostiqués d'un adénocarcinome ou d'un CEO ou de la JOG de stade II/III (localement avancé),
- Ayant reçu une RCT néoadjuvante précédant une résection complète de la tumeur,
- Présentant des marges négatives et des traces de maladie résiduelle sur la pièce d'exérèse (ypT).

Les principaux critères d'exclusion de cette étude étaient les suivants :

- Patients atteints d'un adénocarcinome ou d'un cancer épidermoïde de stade IV,
- Patients atteints d'un carcinome de l'œsophage cervical,
- Patients n'ayant pas reçu de RCT néoadjuvante.

Figure 5. Design de l'essai CheckMate-577



CJGO : cancer de la jonction gastro-œsophagienne ; IV : intra-veineux ; Q2W : toutes les deux semaines ; Q4W : toutes les quatre semaines ; R0 : résection complète

Les patients inclus ont été randomisés selon un ratio 2 : 1 dans les groupes de traitement suivants :

- Nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines jusqu'à 16 semaines puis 480 mg toutes les 4 semaines jusqu'à 1 an ou jusqu'à récurrence, toxicité ou retrait du consentement (Figure 6),
- Placebo selon un schéma d'administration similaire.

Critères de jugement principal, secondaires et exploratoires

- Critère de jugement principal : Survie Sans Maladie (ou DFS) (durée entre la randomisation et la survenue d'une récurrence ou du décès),
- Critères de jugements secondaires : SG, taux de SG à 1, 2 et 3 ans,
- Critères de jugements exploratoires : Tolérance, survie sans récurrence à distance, évolution des symptômes liés à la maladie mesurée par le score Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophageal au cours du suivi, Qualité de vie.

Résultats

794 patients ont été randomisés, 532 dans le groupe nivolumab et 262 dans le groupe placebo.

La population incluse était représentative des patients atteints de CO ou de la JOG, d'un âge moyen de 60,5 ans et à prédominance masculine (84,5%).

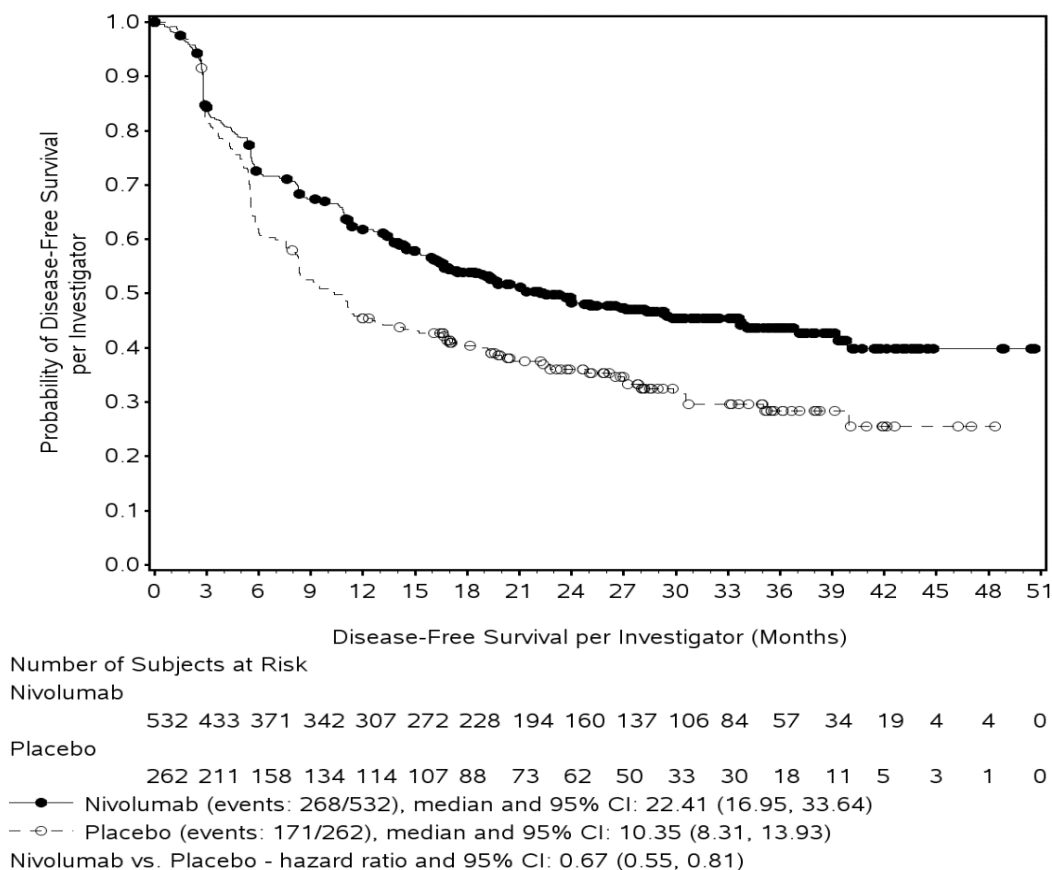
Les caractéristiques de la maladie étaient similaires entre les 2 groupes de traitement. La majorité des patients étaient des hommes (85%) présentant un CO (60%), et une maladie de stade III (65%) au moment du diagnostic. L'histologie du cancer était un adénocarcinome pour 71% des patients.

Critère de jugement principal

Les premiers résultats de l'essai CheckMate-577, sont issus d'une analyse intermédiaire à date du 3 juillet 2020 et ont été présentés à l'ESMO en octobre 2020. Lors de cette analyse intermédiaire, la SSM (ou DFS) médiane pour les patients traités par nivolumab était de 22,4 mois versus 11,04 mois dans le bras placebo (HR = 0,69 [IC95% : 0,56 ; 0,85], p = 0,0003).

Au dernier gel de base (février 2021), les patients traités par nivolumab en adjuvant avaient une SSM significativement meilleure que ceux du bras placebo : HR = 0,67 [IC95% : 0,55 ; 0,81], p = 0,0003 avec une SSM médiane de 22,4 mois versus 10,4 mois (Figure 6).

Figure 6. SSM (ou DFS) de l'essai CheckMate-577 (gel de base : février 2021)



Critère de jugement secondaire

Le Data Monitoring Committee (DMC) a considéré que les données de SG n'étaient pas matures pour réaliser l'analyse intermédiaire de SG, le nombre d'évènements requis n'étant pas atteint (299 évènements [65,0%] étaient prévus pour réaliser la 1^{ère} analyse intermédiaire et 228 évènements [49,6%] ont été observés). Ainsi, en accord avec la charte du DMC, le laboratoire est resté en aveugle sur les données en lien avec les décès. Les données sur la SG ne seront par conséquent pas prises en compte dans cette analyse et sont attendues courant 2022.

Autres sources de données d'efficacité disponible (données de vie réelle)

D'autres sources de données d'efficacité ont été utilisées, notamment des données du registre néerlandais IKNL xxi pour pallier l'absence de SG de l'essai CheckMate-577. En raison de l'effectif de patients disponibles dans le registre, des données de Survie Post-Récidive (SPR), SPR locorégionale et SPR distante ont été générées afin de renseigner les transitions entre les états SPR locorégionale et SPR distante vers l'état « Décès ».

Enfin des analyses à partir de la cohorte française des cancers œso-gastriques : FREGAT ont également été conduites afin de procéder à l'examen de la validation du modèle.

Le Tableau 1 présente l'utilisation faite des deux sources de données externes dans le cadre de cette évaluation.

Tableau 1 : Utilisation des données de vie réelle

Données de vie réelle	IKNL		FREGAT	
	Utilisation	Justification	Utilisation	Justification
Choix structurant – Interventions comparées	NA	Représentativité par rapport à la pratique française limitée	Identification des comparateurs pour l' analyse de référence	Données représentatives françaises sur la pratique courante dans l'indication
Modélisation de la SPR	SPR pour l' analyse de référence	Effectif important de patients avec récurrence (environ 400) et suivi post-récurrence d'environ 4 ans . IKNL permet de modéliser la survie dans l'état post-récurrence selon le type de récurrence (Markov 4 états simplifié)	SPR alternative pour analyse en scénario	Effectif moyen de patients avec récurrence (environ 100) et un post-récurrence d'environ 3 ans. FREGAT permet de modéliser la survie dans l'état post-récurrence pour l'ensemble des patients (Markov 3 états). En revanche, le manque de puissance ne permet pas de modéliser la survie selon le type de récurrence (Markov 4 états).
Coût – Traitements ultérieurs	NA	Représentativité par rapport à la pratique française limitée	Source alternative pour les traitements ultérieurs dans une analyse en scénario	Données représentatives françaises sur les traitements ultérieurs (analyse de référence : données de l'essai CheckMate-577)
Validation externe	NA	Données déjà mobilisées pour l'analyse de référence	Validation de la SG dans le bras surveillance de l' analyse de référence	Données représentatives françaises

IKNL : Registre Néerlandais des Cancers ; FREGAT : cohorte française des cancers œsogastriques ; NA : non applicable ; SPR : Survie Post-Récurrence

B. DONNEES DE TOLERANCE

Avec une durée médiane d'exposition de 10,14 mois dans le groupe nivolumab et de 8,99 mois dans le groupe placebo, la durée d'exposition des patients à nivolumab a été plus importante que celle d'exposition au placebo dans l'essai CheckMate-577.

A la date du gel de base intermédiaire (juillet 2020), l'analyse des données a montré :

- Une fréquence des évènements indésirables (EI) de tous grades comparable entre le bras nivolumab et le bras placebo de l'étude (95,9% versus 93,5%, respectivement) ainsi qu'une fréquence des évènements indésirables graves (EIG) de grade 3-4 comparable entre le bras nivolumab et le bras placebo de l'essai (34,4% versus 32,3%, respectivement),
- Les EI de tous grades liés au traitement les plus fréquemment rapportés dans le bras nivolumab et placebo étaient la fatigue (17,3% versus 11,2%, respectivement), la diarrhée (16,7% versus 15,0%) et le prurit (10,0% versus 3,5%),
- Les EIG liés aux traitements ont été rapportés chez 7,7% et 2,7% des patients dans le bras nivolumab et placebo respectivement,
- 9 % et 3,1% des patients du bras nivolumab et placebo ont interrompu le traitement à la suite d'EI lié à ce dernier,
- Un seul EI de grade 5 lié au traitement a été rapporté dans le bras nivolumab au cours de l'étude. Cet EI a finalement été jugé comme étant non lié au traitement par l'investigateur après le gel de base de juillet 2020.

A noter que les données de tolérance obtenues grâce à l'analyse réalisée sur le dernier gel de base (février 2021) montrent un profil de tolérance comparable dans toutes les catégories par rapport à l'analyse intermédiaire (juillet 2020). Il n'y a pas eu de changement dans le nombre de sujets ayant présenté des EI de grade 3-4 liés au traitement.

IV. OBJECTIFS ET CHOIX STRUCTURANTS RETENUS DANS LE MODELE

A. OBJECTIF DE L'EVALUATION

L'objectif de cette thèse est de présenter l'évaluation médico-économique de nivolumab dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de CO ou de la JOG ayant reçu une RCT néoadjuvante précédant une résection complète de la tumeur et présentant des traces de maladie résiduelle, en tenant compte de toutes les options thérapeutiques pertinentes.

Les coûts et résultats des stratégies évaluées ont été comparés sous la forme de coûts et résultats différentiels, permettant l'analyse des dominances et de déterminer le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) représentant le coût par unité de résultat de santé ou d'effet.

L'incertitude autour des résultats liée aux paramètres, choix structurants de l'évaluation et hypothèses de modélisation retenues a été caractérisée au moyen d'analyses de sensibilité déterministes, probabilistes et d'analyses en scénario.

B. CHOIX DE LA METHODE D'EVALUATION

L'analyse économique présentée est une analyse de type coût-utilité (ACU) complétée par une analyse coût-efficacité (ACE), dont les résultats sont exprimés respectivement en coût par QALY (année de vie ajustées par la qualité de vie) et en coût par année de vie gagnée (AVG). L'analyse coût-utilité se justifie par l'impact majeur du CO et de la JOG, de ses traitements au stade adjuvant et de ses conséquences sur la qualité de vie des patients tout en prenant en compte la survie.

Les résultats en termes de nombre d'années de vie passées dans chaque état de santé et le nombre de QALY associés ont également été présentés.

C. CHOIX DE LA PERSPECTIVE

L'évaluation médico-économique est réalisée selon une perspective restreinte au « système de santé ». Les payeurs considérés sont l'Assurance Maladie et les assurances complémentaires santé.

Le guide méthodologique de la HAS préconise ce choix lorsque l'évaluation médico-économique selon une perspective collective ne peut être réalisée xxii . En effet, les conséquences pour l'ensemble des personnes ou institutions impliquées dans la production de la prise en charge globale, dans le secteur domestique (impact pour la famille) et le secteur médico-social (aide à domicile, séjours en hospice, allocations handicap), ne sont pas considérées dans le modèle en raison d'un manque de données spécifiques et de la difficulté à les valoriser

Conformément aux recommandations de la HAS, dans le cadre d'une perspective restreinte au « système de santé », les effets des traitements sont évalués selon la perspective des patients et selon les préférences de la population générale française dans le modèle utilisé.

D. POPULATION D'ANALYSE

La population d'analyse correspond à la population incluse dans l'essai CheckMate-577, en lien avec la population restreinte au remboursement qui figure dans l'avis de la Commission de la Transparence xxiii.

Il s'agit des patients adultes atteints de CO ou de la JOG, présentant des traces de maladie résiduelle après une RCT néoadjuvante suivie d'une résection complète de la tumeur.

E. INTERVENTIONS COMPAREES

Le choix des comparateurs dans cette indication repose sur :

- Les recommandations de bonnes pratiques de prise en charge françaises, européennes et internationales ;
- L'observation de la pratique clinique réelle dans la population de l'indication (étude FREGAT) ;
- La disponibilité des données cliniques dans la population de l'indication pour les comparateurs.

Recommandations de prise en charge

La classification TNM, et l'histologie des CO et JOG déterminent la prise en charge de la maladie.

Les recommandations du TNCD et de l'ESMO s'accordent sur la prise en charge des CO et de la JOG de stade II/III par l'association de la résection tumorale avec une prise en charge radiochimiothérapeutique :

- Pour les CO et de la JOG des deux histologies : RCT néoadjuvante ;
- Pour les CO et de la JOG de type épidermoïde : possibilité de RCT exclusive suivie d'une chirurgie de rattrapage en cas de persistance ou de récurrence ;
- Pour les CO et de la JOG JOG de type adénocarcinome : possibilité de réaliser une chimiothérapie péri-opératoire.

Les recommandations n'indiquent aucun traitement après une RCT néoadjuvante avant la progression du patient (récidive locorégionale ou récidive à distance). La seule stratégie pertinente est donc la surveillance du patient jusqu'à sa progression.

Pratique clinique réelle

L'étude FREGAT montre que, parmi les 382 patients identifiés recevant une RCT néoadjuvante, 362 patients étaient surveillés après la résection et seulement 20 patients recevaient une chimiothérapie adjuvante avec un régime de type FOLFOX dans la moitié des cas.

Tableau 2 : Taux de recours à une chimiothérapie adjuvante

Stratégie thérapeutique post-résection après une RCT néoadjuvante	FREGAT N=382
Surveillance	362 (95%)
Chimiothérapie adjuvante	20 (5%)
Chimiothérapie de type FOLFOX	10 (2,5%)
Chimiothérapie inconnue	10 (2,5%)

Considérations pratiques de faisabilité

Une revue systématique de la littérature ainsi qu'une revue ciblée de la littérature toutes deux conduites par Bristol Myers Squibb n'ont pas permis de mettre en évidence de données d'efficacité dans le traitement en adjuvant des patients atteints de CO ou de la JOG présentant des traces de maladie résiduelle après une RCT néoadjuvante.

Au vu de ces 3 éléments, le comparateur retenu en analyse de référence sera la prise en charge standard, c'est-à-dire la surveillance, basée sur le bras placebo de l'essai CheckMate-577.

F. HORIZON TEMPOREL

L'horizon temporel est la période de temps pendant laquelle sont capturés l'impact du traitement par nivolumab sur les coûts et les résultats de santé des patients dans l'évaluation. La HAS demande à ce que ce choix structurant de l'évaluation soit explicité et argumenté.

Dans cette analyse, l'horizon temporel proposé en analyse de référence est fixé à 15 ans compte tenu de l'âge médian des patients à la résection (60,5 ans dans l'essai CheckMate-577) et de l'histoire naturelle de la maladie au stade de l'indication. En effet, une prise en charge précoce par RCT néoadjuvante suivie d'une résection complète permet d'accroître la SG chez ces patients (environ 40% de survie à 40 mois chez les patients correspondant à la population du bras surveillance de l'essai CheckMate-577 dans l'analyse ad-hoc conduite à partir de la cohorte FREGAT).

Une source alternative s'intéressant aux patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage ou de la JOG ayant reçus une RCT néoadjuvante et présentant des traces de maladie résiduelle stipule qu'environ 34% des patients sont encore en vie à 7 ans ^{xxiv}. Néanmoins, d'autres données à long terme, comme celles de l'essai clinique CROSS ^{xxv} permet d'envisager jusqu'à 40% de patients toujours en vie après 8 ans.

Ainsi, l'horizon temporel proposé en analyse de référence pourra permettre de capturer l'impact du traitement par nivolumab sur les coûts et la santé des patients tout en limitant l'incertitude associée aux horizons plus lointains. En effet, à 15 ans, respectivement 15% et 9% des patients des cohortes nivolumab et surveillance sont en vie dans l'analyse de référence.

Des analyses en scénario à des horizons temporels alternatifs à 10 ans et 20 ans en ayant recours à la modélisation ont également été présentés afin d'inclure la totalité des impacts attendus du traitement et de caractériser l'impact d'un horizon temporel plus court réduisant davantage l'incertitude sur les résultats.

G. ACTUALISATION

L'actualisation permet de comparer les interventions pour lesquelles les coûts et les résultats surviennent à différents moments du temps, en ramenant leurs coûts et résultats de santé futurs à leur valeur présente dès lors que l'horizon temporel est supérieur à 12 mois.

Dans cette analyse, conformément aux recommandations de la HAS, les coûts et les résultats des différentes stratégies sont actualisés selon un même taux annuel de 2,5%.

Les résultats avec des taux d'actualisation alternatifs sont également testés en analyses de sensibilité et en analyses en scénario.

H. TRAITEMENT DE L'INCERTITUDE

Le choix des différents scénarios a été effectué en faveur et en défaveur de la thérapie nivolumab afin d'apprécier la robustesse des résultats de certains choix méthodologiques alternatifs.

Ainsi, nous avons fait varier :

- les choix structurants de l'évaluation (horizon temporel et taux d'actualisation),
- le type de structure du modèle et les sources pour renseigner les différentes probabilités de transition,
- l'efficacité (méthode d'extrapolation du temps jusqu'à la récurrence [TJR ou TTR en anglais] et prise en compte de l'efficacité au long terme),
- la tolérance (prise en compte des EI des deux comparateurs),
- les scores d'utilité (décroissance des scores d'utilité selon l'âge des patients).

Afin de tenir compte de l'incertitude sur la valeur de ces paramètres, nous avons procédé à des analyses de sensibilité déterministes. Enfin, une analyse de sensibilité probabiliste permet de tenir compte de l'incertitude liée aux fluctuations d'échantillonnage.

Les différentes analyses de sensibilité déterministes font varier chaque paramètre de l'évaluation un à un et viennent tester l'impact de chacune de ces variations sur les résultats de l'analyse et notamment le RDCR. L'impact des variations des 10 paramètres impactant le plus les résultats de l'analyse est représentée dans un diagramme en tournade.

De manière complémentaire, l'analyse probabiliste permet de tenir compte de la variabilité de l'ensemble des paramètres en une seule fois sur les résultats de l'analyse. Pour ce faire, une distribution de probabilité est attribuée à chaque paramètre de l'évaluation. Ainsi, l'analyse probabiliste consiste en une simulation de Monte-Carlo, avec 1000 itérations en général, en tirant au sort avec remise (bootstrap). A chaque tirage au sort, une des valeurs possibles de chaque paramètre du modèle est utilisé pour calculer les différentiels de coûts moyens et de QALY moyens et d'en déduire le RDCR associé. Enfin, une courbe d'acceptabilité est présentée. Cette dernière présente la probabilité que nivolumab soit coût-efficace selon différents seuils de propension à payer.

Les lois de distribution utilisées pour chaque type de paramètre en analyse de sensibilité probabiliste sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des lois de distributions pour les principaux types de paramètre utilisés

Type de paramètre	Type de distribution	Justification
Probabilités de transition	Bêta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] Paramétrée sur la moyenne et l'écart type
Fréquence des EI		
Utilités		
Coûts	Gamma	Permet de maintenir les valeurs supérieures à 0 Paramétrée sur la moyenne et l'écart type

V. MODELISATION

A. POPULATION SIMULEE ET SOUS-POPULATIONS SPECIFIQUES

La population modélisée correspond à la population incluse dans l'essai CheckMate-577, en lien avec la population de remboursement émise par la Commission de la Transparence.

Il s'agit des patients adultes atteints de CO ou de la JOG, présentant des traces de maladie résiduelle après une RCT néoadjuvante précédant une résection complète de la tumeur.

Les caractéristiques des patients modélisées sont celles des patients inclus dans l'essai CheckMate-577 et sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients inclus dans l'essai CheckMate-577

Age, ans	
Moyenne (déviation standard)	60,5 (9,5)
Médiane	61
Sexe, n(%)	
Homme	671 (84,5)
Poids, kilo	
Moyenne (déviation standard)	72,33 (16,67)
Médiane	71,25
Min, Max	32, 129
ECOG, n(%)	
0	464 (58,4)
1	330 (41,6)
2	-
3	-
Indéterminé	-
Stade de la maladie n(%)	
1	-
2	278 (35,0)
3	516 (65,0)
4	-
Atteinte ganglionnaire ypN, n(%)	
0	336 (42,3)
1+	457 (57,5)
Indéterminé	1 (0,1)
Histologie, n(%)	
Epidermoïde	230 (29,0)
Adénocarcinome	563 (70,9)
Autre	1 (0,1)
Localisation de la tumeur (%)	
CO	59%
JOG	41%
Type de la première récurrence, n(%)	
Locorégionale	118 (30,0)
Distante	282 (70,0)

L'âge moyen et le sexe-ratio des patients modélisés, issus de l'essai CheckMate-577, sont cohérents avec ce qui a été retrouvé parmi les patients français au même stade de la maladie de l'étude FREGAT.

La majorité des patients étaient atteints d'un CO ou de la JOG de type adénocarcinome que ce soit dans l'essai CheckMate-577 ou dans la source alternative. La proportion de cancer de la JOG dans l'essai CheckMate-577 est cohérente avec la distribution retrouvée dans la population française (FREGAT).

En revanche, la proportion des types de première récurrence (récurrence locorégionale versus récurrence distante) est différente, les patients inclus dans FREGAT et dans le registre IKNL ayant plus de récurrences distantes (environ 92%) que ceux inclus dans l'étude CheckMate-577 (70%). Cette différence pourrait s'expliquer par le suivi plus régulier des patients dans le cadre d'une étude de phase III tel que l'essai CheckMate-577 permettant de capturer les récurrences plus précocement en comparaison du suivi permis par la cohorte FREGAT ou par le registre IKNL. Il est attendu à ce que les survies post-récurrence soient significativement différentes. En effet, il semble cohérent que les patients avec une récurrence locorégionale aient un meilleur pronostic que ceux avec une récurrence distante. Cette tendance est confirmée dans l'étude FREGAT malgré une absence de significativité relative au défaut de puissance statistique (seulement 13 patients avec une récurrence locorégionale dans l'étude FREGAT).

Afin d'ajuster la SPR selon la distribution des types de récurrence observée dans l'essai CheckMate-577, un modèle de Markov à 4 états simplifié différenciant la survie selon le type de récurrence est proposé et présenté dans la section suivante.

B. STRUCTURE DU MODELE

Le modèle retenu afin de caractériser l'efficacité de nivolumab dans le traitement des patients avec un CO ou de la JOG de stade localement avancé (II/III) ayant reçu une RCT néoadjuvante et présentant des traces de maladie résiduelle consiste en un modèle de Markov à 4 états simplifié.

Une revue systématique de la littérature a été conduite afin d'identifier les études cout-efficacité et cout-utilité conduites en adjuvant dans le CO ou de la JOG.

Au total, 17 publications ont été identifiées, concernant 16 essais randomisés contrôlés, dont 10 portant sur des thérapies adjuvantes/néoadjuvantes :

- Wang et al. A cost-effectiveness analysis of adjuvant chemoradiotherapy for resected gastric cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2, (2008).
- Chongqing et al. Cost-utility analysis of the newly recommended adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer patients in the 2011 Chinese National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer. *Pharmacoeconomics* (2014).
- Tan et al. Economic evaluation of first-line adjuvant chemotherapies for resectable gastric cancer patients in China. *PLoS One* 8 (2013).
- Hisashige et al. Cost-effectiveness of adjuvant chemotherapy for curatively resected gastric cancer with S-1. *BMC Cancer* 13 (2013).
- Wu et al. Cost-effectiveness analysis of adjuvant chemotherapies in patients presenting with gastric cancer after D2 gastrectomy. *BMC Cancer* 14 (2014).
- Fong et al. Adjuvant Statin Therapy for Esophageal Adenocarcinoma: A Cost-Utility Analysis. *Pharmacoeconomics* 36 (2018).
- Zhang et al. Adjuvant Chemoradiotherapy for Gastric Cancer: Efficacy and Cost-Effectiveness Analysis. *Front Oncol* 9 (2019).
- Zhan et al. Cost-effectiveness analysis of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma based on the NEOCRTEC5010 trial. *Radiotherapy and Oncology* 141 (2019).
- Lin et al. Cost-effectiveness of neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy versus esophagectomy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: A population-based matched case-control study. *Thoracic Cancer* 7 (2015).
- Hultman et al. Costs and clinical outcome of neoadjuvant systemic chemotherapy followed by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Acta Oncol* 51 (2012).

Parmi les études identifiées, la majorité étaient des modèles de Markov avec trois états (état sans maladie ou récurrence, état post-récurrence et décès). Les autres types d'analyse identifiées étaient des arbres de décision et des analyses intra-essai. Une revue ciblée de la littérature des modèles utilisés dans le cadre d'évaluation de l'efficacité des traitements adjuvants a également révélé que la majorité des études coût-efficacité utilisaient des modèles de Markov, seuls deux des dix dossiers d'efficacité identifiés ont utilisé un modèle de survie partitionné.

Les modèles de survie partitionnée à 3 états, généralement utilisés en oncologie, nécessitent l'utilisation directe de la SSM et des courbes de SG de l'essai clinique pivot pour calculer le temps de progression ou de récurrence de la maladie.

En l'absence de données de SG dans l'essai clinique pivot CheckMate-577, il n'est pas possible de mettre en œuvre un modèle de survie partitionnée.

Par conséquent, compte tenu de la non-disponibilité des données de SG de l'essai CheckMate-577, de la prédominance de l'utilisation de modèle de Markov pour l'évaluation de l'efficacité des thérapies adjuvantes et de la distribution différente des types de récurrence entre l'essai et les sources de données externes (registre IKNL et étude FREGAT) permettant de déterminer les probabilités de transition du modèle, un modèle de Markov à 4 états simplifié a été utilisé en analyse de référence.

Par rapport aux modèles de survie partitionnée, les principales questions relatives aux modèles de Markov concernent l'hypothèse sous-jacente d'invariance temporelle (les probabilités de transition restent constantes au cours du temps).

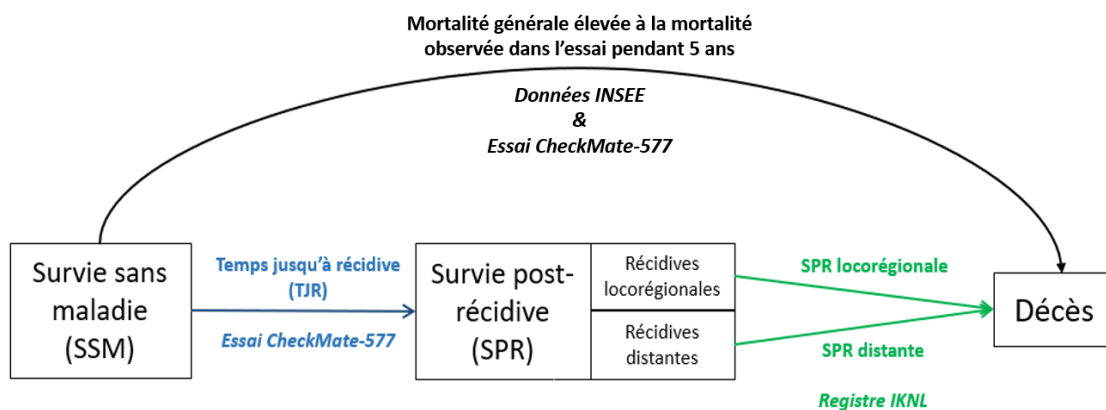
Les articles évaluant les différences entre les modèles de survie partitionnée et les modèles de Markov en oncologie soulignent que les résultats ne devraient pas différer tant que les hypothèses sur les transitions des patients sont similaires et raisonnables ^{xxvi, xxvii}. Cependant, en tenant compte du fait qu'il est peu probable que l'incidence d'une récurrence soit indépendante du temps chez les patients ayant subi une résection pour un CO ou de la JOG, il a été considéré que la méthode la plus appropriée serait une structure semi-Markovienne afin de tenir compte du temps passé dans l'état survie sans maladie (SSM).

Les résultats de survie devraient ainsi être capturés avec un degré de précision plus élevé qu'avec un modèle de survie partitionnée standard ou un modèle de Markov indépendant du temps, bien que les différences dans les résultats soient attendues marginales ^{xxviii}. Cette approche autorise des transitions dépendantes du temps entre les états de santé.

Ce modèle comporte 4 états de santé simplifié :

- Survie sans maladie (SSM) ;
- Survie post-récurrence (SPR) distinguant :
 - SPR locorégionale ;
 - SPR distante ;
- Décès.

Figure 7. Structure du modèle Semi-Markovien à 4 états de santé simplifié



Les patients débutent le modèle dans l'état SSM. Ils peuvent ensuite passer dans l'état Décès selon une probabilité indépendante du traitement basée sur la mortalité générale française.

Afin de prendre en compte la mortalité spécifique liée à la maladie et au contexte de l'indication, la mortalité générale a été élevée à la mortalité observée dans l'essai CheckMate-577 pendant les 5 premières années (la mortalité redevient celle de la population générale au-delà).

Les patients peuvent également passer dans les états SPR (SPR locorégionale et SPR distante) selon une probabilité dépendante du temps basée sur le Temps Jusqu'à la Récidive (TJR) des patients de l'essai CheckMate-577 (différente selon le bras de traitement).

Par rapport à la SSM ou DFS (critère principal de l'essai), le TJR ne prend pas en compte les décès et présente ainsi deux avantages structurels :

1. Le TJR évite le double comptage des décès qui, si la SSM était utilisée, seraient comptabilisés à la fois dans la probabilité de transition vers le décès mais aussi dans la probabilité de transition vers les états SPR ;
2. Le TJR prend en compte uniquement les récurrences alors que, si la SSM était utilisée, une partie des décès (inclus dans la SSM) seraient comptabilisés comme des récurrences.

Le passage dans les états SPR caractérise la survenue d'une première récurrence locorégionale (état SPR locorégionale) ou d'une première récurrence distante (état SPR distante) pour les patients. Ces récurrences locorégionales et distantes sont distribuées selon l'essai CheckMate-577. Les probabilités de transitions entre ces états SPR et le décès sont spécifiques du type de récurrence, issues du registre néerlandais IKNL et indépendantes du bras de traitement et du temps. En effet, l'hypothèse d'une probabilité de décès indépendante du temps est formulée, c'est-à-dire que le risque de décès est constant dans le temps après une récurrence. Ce choix est une simplification en l'absence de SPR spécifique pour nivolumab permettant de formuler d'autres hypothèses dans lesquelles le risque de décès pourrait accélérer ou diminuer dans le temps. Ainsi la SPR est modélisée avec une distribution exponentielle qui contrairement aux autres distributions paramétriques, est associée à un risque constant (un seul paramètre de lissage) et permet ainsi le respect de l'hypothèse de Markov requise par la structure du modèle.

A chaque état et événement du modèle sont associées des consommations de ressources reflétant l'acquisition et l'administration des traitements avant et après la récurrence, le suivi de la maladie, la prise en charge EI de tous grades liés au traitement nivolumab, le transport et les soins de fin de vie, valorisées selon une perspective restreinte au « système de santé » d'après leurs coûts unitaires, ainsi que des valeurs d'utilité reflétant les préférences de la population générale française en termes de qualité de vie liée à la santé.

Ces coûts et utilités sont associés à la durée passée par les patients dans chacun des états. La somme de ces résultats à la fin de la simulation permet d'estimer les coûts et QALY totaux sur l'horizon temporel considéré pour les interventions comparées.

C. PRISE EN COMPTE DE LA DIMENSION TEMPORELLE

Durée des cycles

Le modèle se base sur une durée de cycles de quatre semaines. Cette durée permet de capturer la fréquence d'administration de nivolumab (toutes les deux semaines pendant les 16 premières semaines puis toutes les 4 semaines jusqu'à 1 an) et de suivi de la maladie.

Comme que les coûts modélisés surviennent à différents moments de la simulation, ces coûts sont appliqués au début du cycle d'administration de chaque traitement en corrigeant la durée de cycle par la méthode des tables de survie, recommandée par l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research ^{xxix}. La correction de demi-cycle est appliquée à chaque moment de la simulation et est déterminée à chaque cycle selon la formule suivante :

$$S_{t-t+1}(wcc) = 0,5 \times S_t + 0,5 \times S_{t+1}$$

Où $S_{t-t+1}(wcc)$ est le résultat, après correction intra-cycle, pour le cycle démarrant à l'instant t et terminant à $t+1$; S_t est l'état occupé au début du cycle t ; S_{t+1} est l'état occupé au début du cycle suivant $t+1$.

Durée de la simulation

La durée de la simulation est de 15 ans, en cohérence avec l'horizon temporel défini.

En analyse de référence, un horizon temporel de 15 ans a été adopté. Ainsi, pour cet horizon temporel et des cycles de 4 semaines, le modèle simule 195 cycles (soit $15 \times 52/4$).

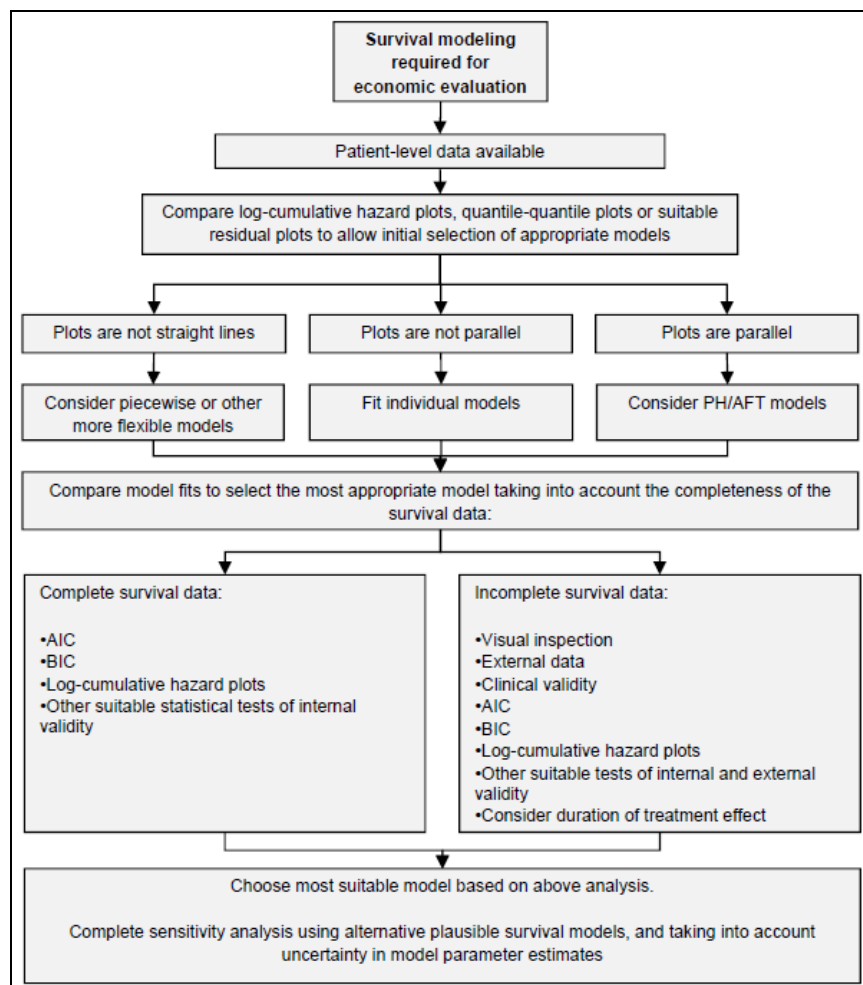
Hypothèses d'extrapolation

L'horizon temporel retenu nécessite d'extrapoler les données de survie au-delà de la durée de suivi permise par l'essai CheckMate-577, afin d'estimer l'ensemble des conséquences des différentes interventions évaluées en termes de coûts et de bénéfices cliniques.

Les sources de données cliniques ainsi que le choix des méthodes d'extrapolation retenues pour l'ensemble des traitements sont décrites en section V.D.i.

Le choix des méthodes d'extrapolation des données de survie (TJR et SPR) a été effectué en considérant nivolumab et la surveillance en adéquation avec l'algorithme de Latimer ^{xxx} présenté ci-après :

Figure 8. Procédure de sélection des fonctions d'extrapolation selon Latimer et al. 2013



Ainsi, le choix de la méthode d'extrapolation des données de survie la plus adéquate repose sur :

- La vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques entre les deux stratégies thérapeutiques de l'analyse ;
- L'évaluation de la qualité de l'ajustement des distributions paramétriques aux courbes Kaplan-Meier par l'intermédiaire de critères d'information ;
- L'inspection visuelle de l'ajustement aux données de l'essai CheckMate-577 ;
- L'évaluation de la plausibilité clinique et la validation de l'extrapolation au regard de données de survies externes.

Les distributions évaluées sont les distributions paramétriques standards suivantes : Exponentielle, Weibull, Gompertz, Log-normal, Log-logistique, Gamma et Gamma-généralisée.

D. LES DONNEES CLINIQUES

I. METHODE RETENUES POUR DOCUMENTER L'EFFICACITE DANS LE MODELE

Sélection des sources pour l'efficacité

La SSM de l'essai CheckMate-577 (critère d'efficacité principal de l'essai) capture les évènements de type récidive et les décès des patients. Afin de ne pas double-compter les décès des patients (via les tables de mortalité générale de la population française élevées à la mortalité observée dans l'essai CheckMate-577 d'une part et via la SSM de l'essai d'autre part) et de ne pas considérer les décès comme des récidives, un indicateur d'efficacité composite de la SSM ne prenant en compte que les récidives : TJR a été retenu pour renseigner la transition entre l'état SSM et SPR. Ainsi, le TJR des patients est extrapolée à partir des résultats de l'essai CheckMate-577 pour le bras nivolumab et surveillance.

Méthode d'estimation de l'efficacité

Des modèles de survie paramétrique ont été ajustés aux données de l'essai CheckMate-577 afin de déterminer les probabilités de récidive des patients traités par nivolumab et sous surveillance au-delà du suivi de l'essai CheckMate-577.

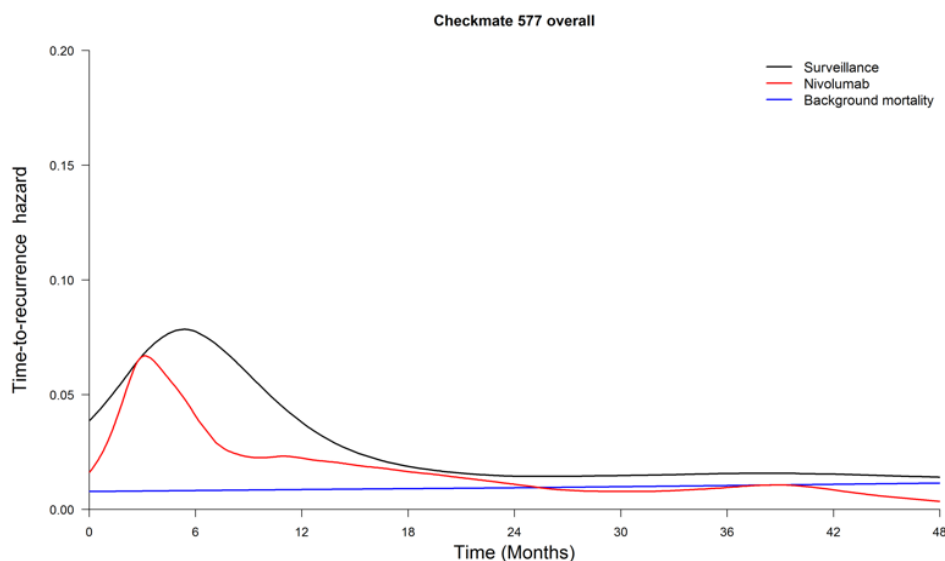
Afin de correctement appliquer l'efficacité des comparateurs, il convient de vérifier de l'hypothèse de proportionnalité des risques :

- Si les risques sont proportionnels au cours du temps entre les deux traitements, il est possible d'appliquer directement le Hazard Ratio (HR) généré par l'essai clinique pivot au bras comparateurs pour déterminer l'efficacité de l'intervention étudiée ;
- Si au contraire, on note une non-proportionnalité des risques entre les deux interventions (les risques de récidive entre les deux comparateurs ne sont pas constants au cours du temps), il convient d'utiliser des modèles de survie différents selon le comparateur.

L'hypothèse des risques proportionnels se vérifie au moyen de différents tests statistiques (i.e résidus de Schoenfeld, test de Grambsch-Terneau, distribution des risques de récidive pour chaque comparateur et risques log-cumulatifs).

Cette évaluation a conclu à une violation de l'hypothèse de risques proportionnels pour la population d'intérêt : cela se vérifiait via les tests statistiques, par exemple les risques de récidive accéléraient et décéléraient au cours du temps à des moments différents entre les comparateurs (Figure 9). Par conséquent, des modèles de survie indépendants ont été ajustés aux deux bras de l'essai CheckMate-577.

Figure 9. Courbes du risque de récurrence au cours du temps dans l'essai CheckMate-577



Des modèles de survie paramétriques standard (Exponentielle, Log-normal, Gompertz, Gamma, Gamma-généralisée, Weibull et Log-logistique) ont été ajustés aux résultats de TJR de l'essai CheckMate-577 par comparateurs.

La distribution la plus adéquate a été déterminée en tenant compte de la distribution des risques de récurrence dans le temps, sur la base d'une analyse des critères d'information sur l'ajustement de l'extrapolation (Critère d'Information d'Akaike [AIC] et Critère d'Information Bayésien [BIC]), d'une inspection visuelle de l'ajustement des courbes aux résultats de l'essai et sur la plausibilité clinique des résultats.

II. INTEGRATION DES DONNES D'EFFICACITE DANS LA MODELISATION

Temps jusqu'à la récurrence (TJR)

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

L'analyse graphique des quatre distributions précédemment retenues pour la modélisation du TJR dans les bras nivolumab et surveillance est présentée en Figure 10 et en Figure 11. Du fait de la structure en escalier des courbes de TJR de l'essai CheckMate-577 due à la fréquence de suivi dans l'essai, toutes les distributions avaient tendance à sous-estimer le TJR entre 0 et 3 mois et à la surestimer entre 3 et 18 mois, quel que soit le bras considéré.

L'inspection visuelle indique que les distributions Log-normale et Log-logistique surestiment grandement le risque de récurrence après 24 mois pour le bras nivolumab et dès 18 mois pour le bras surveillance, contrairement aux distributions Gompertz et Gamma-généralisée qui sont les mieux ajustées aux données de l'essai CheckMate-577.

Figure 10. Présentation des quatre fonctions d'extrapolation ajustées au TJR des patients du bras nivolumab de l'essai

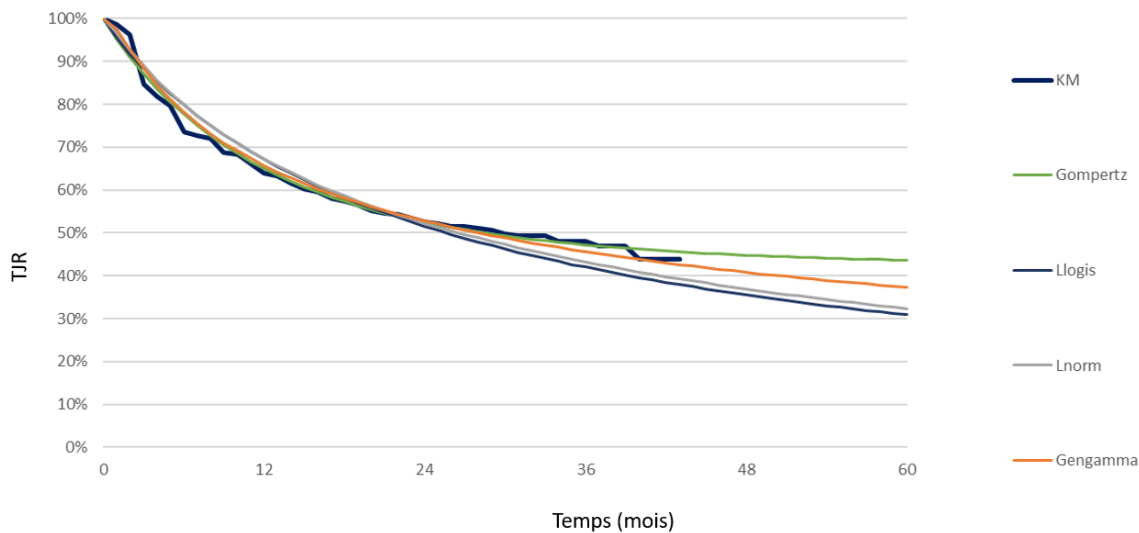
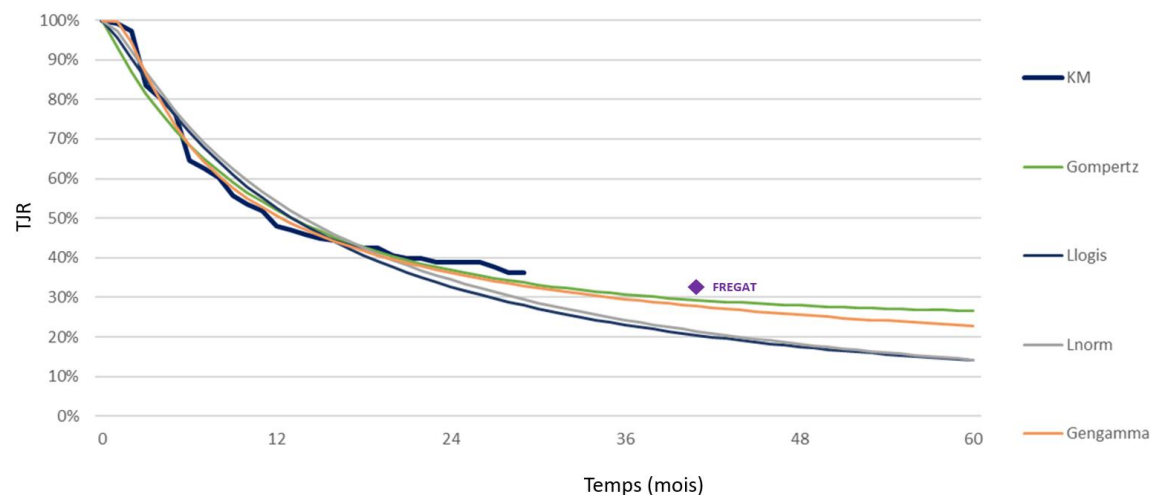


Figure 11. Présentation des quatre fonctions d'extrapolation ajustées au TJR des patients du bras placebo de l'essai



Au-delà du suivi disponible dans l'essai CheckMate-577, les résultats de TJR ont été extrapolés à 20 ans pour évaluer leur plausibilité clinique à long terme. L'analyse graphique de la modélisation du TJR dans le bras nivolumab et surveillance selon les distributions Gamma-généralisée et Gompertz sur un horizon temporel de 20 ans est présentée dans les figures ci-dessous.

Figure 12. Extrapolation à 20 ans du TJR des patients du bras nivolumab de l'essai

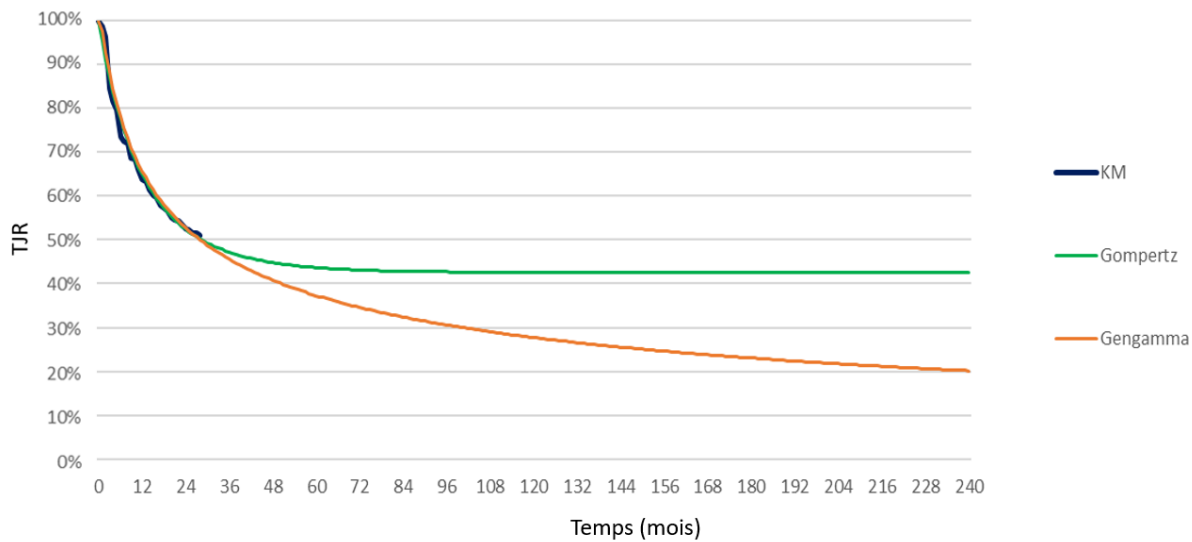
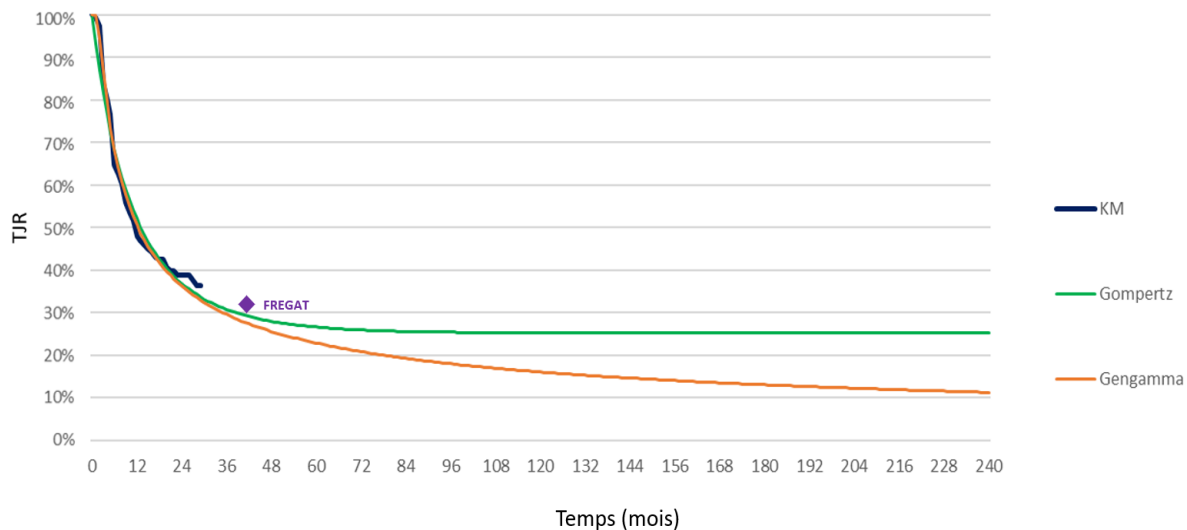


Figure 13. Extrapolation à 20 ans du TJR des patients du bras placebo de l'essai



Ces résultats sont cohérents avec le contexte adjuvant de l'indication où il est attendu qu'une partie des patients atteignent une situation où le risque de récurrence ralenti s'ils n'ont pas progressés dans les 5 ans. Le TJR du bras surveillance a pu être rapproché des données de l'analyse ad-hoc réalisée sur l'étude FREGAT. Cette dernière estimation à 40 mois invalide formellement les distributions Log-normale et Log-logistique (sous-estimation importante du TJR).

Toutefois, aucune donnée au-delà du suivi de FREGAT n'est disponible dans le contexte très spécifique des patients modélisés à ce stade de la maladie (patients traités par RCT néoadjuvante suivie d'une résection complète avec cellules tumorales résiduelles sur la pièce opératoire). Ainsi, une incertitude demeure et il n'est pas possible de formellement valider les résultats modélisés à si long terme. Cependant il est proposé dans la section « Validation du modèle », un rapprochement entre la SG modélisée pour le bras surveillance (via cette extrapolation du TJR, l'application d'une mortalité élevée pour les patients dans l'état SSM et l'utilisation de la SPR du registre IKNL) et la SG observée dans l'étude FREGAT.

Finalement, au regard des critères d'ajustement, de l'inspection visuelle et de la plausibilité clinique, la distribution Gamma-généralisée a été retenue en analyse de référence pour la modélisation du TJR des bras nivolumab et surveillance.

SPR

En l'absence de résultats de l'essai CheckMate-577 pour la SG et la SPR des patients modélisés, la SPR est modélisée selon une probabilité de décès indépendante du temps et du bras de traitement appliquée aux patients dans les états SPR.

Une distribution exponentielle a été ajustée aux données de SPR spécifiques des patients atteints d'un CO ou de la JOG traités par RCT néoadjuvante suivie d'une résection complète de la tumeur et présentant des traces de maladie résiduelle ayant connu une récurrence locorégionale ou une récurrence à distance issues du registre IKNL. Cette hypothèse est nécessaire car, contrairement aux autres distributions paramétriques, un risque constant est associé à la distribution exponentielle. Cela permet d'estimer une probabilité de décès des patients en SPR constante dans le temps, selon le type de récurrence, en accord avec la structure semi-markovienne du modèle. En effet, cette structure n'est pas capable de capturer le moment où chaque patient récurrence et le temps passé dans les états SPR.

Les probabilités de décès relatives aux récurrences locorégionales et à distance sont ensuite associées à la distribution des types de récurrence observée dans l'essai CheckMate-577 pour déterminer la probabilité moyenne de décès post-récurrence par cycle.

De plus, à chaque cycle, la mortalité générale élevée à la mortalité de l'essai CheckMate-577 est prise en compte afin de s'assurer que les extrapolations paramétriques évaluées ne dépassent pas les estimations de la population générale.

Mortalité dans l'état SSM

Dans l'étude CheckMate-577 au gel de base de données de février 2021 (suivi médian de 32,2 mois), 39 patients (4,9%) sont décédés sans récurrence : 29 (5,5%) dans le bras nivolumab, 10 (3,8%) dans le bras placebo versus 1,7% et 1,3%, respectivement dans le modèle initialement soumis à 32 mois.

De plus, une analyse proposant d'ajuster la mortalité pré-récidive en déterminant le surrisque de mortalité des patients sans récurrence de l'essai CheckMate-577 par rapport à la population générale française ajustée sur l'âge et la distribution des sexes a confirmé une surmortalité chez les patients de l'indication n'ayant pas récidivé (HR = 3,46 [2,53-4,74]).

Ce HR de mortalité a été appliqué aux patients sans récurrence jusqu'à 5 ans. Au-delà, seule la mortalité en population générale a été appliquée de sorte que le risque de récurrence, extrapolé pour chaque bras selon les extrapolations paramétriques des résultats de l'essai CheckMate-577 devient le seul déterminant d'une surmortalité des patients modélisés par rapport à la population générale.

Le choix d'appliquer ce HR de mortalité jusqu'à 5 ans est justifié compte tenu :

- De la tendance à la diminution du risque de récurrence au cours du temps dans les 2 bras de traitements de l'essai CheckMate-577. Ces résultats sont confortés par l'analyse des risques instantanés de récurrence dans l'essai avec un risque de récurrence stable et inférieur au risque de mortalité dans la population générale ajusté sur l'âge dans le bras nivolumab à partir de 24 mois après la randomisation.
- Plusieurs études ont rapporté un ralentissement du risque de récurrence à partir de 2 ans de avec l'apparition au-delà d'un plateau de survie sans récurrence :
 - L'étude de Lou *et al.* ^{xxxi} rapportant des résultats de long terme (suivi médian de 3,8 mois) pour 1 147 patients atteints de cancer de l'œsophage traités par résection entre 1996 et 2010, dont 723 (63%) avaient reçu une thérapie néoadjuvante, a permis de mettre en évidence un ralentissement du risque de mortalité entre 2 et 4 ans pour les patients sans atteinte ganglionnaire ou avec atteinte limitée (N0 ou N1), coïncidant avec un plateau de la survie sans récurrence.
 - Une dynamique similaire était retrouvée dans l'étude de Umezawa *et al.* ^{xxxii} ayant porté sur 298 patients atteints de cancers de l'œsophage de grade II-III traités par RCT néoadjuvante à la résection.
 - L'étude d'Alnaji *et al.* ^{xxxiii} met en évidence chez les patients avec maladie résiduelle sur pièce d'exérèse (noté iPR) une diminution comparable des risque de mortalité et de récurrence entre 4 et 5 ans.

Enfin, les recommandations du TNCD pour la prise en charge des cancers de l'œsophage indiquent après un traitement à visée curative basé sur la chirurgie, tel que la résection avec RCT néoadjuvante, une surveillance « tous les 6 mois pendant 5 ans avec examen clinique et scanner thoraco-abdominal. » La réalisation d'un suivi bisannuel pendant 5 ans est indicative de la conception clinique selon laquelle les patients n'ayant pas récidivé à l'issue de cette durée ont un risque amoindri de voir la maladie progresser ou de décéder.

Ensemble, ces éléments viennent confirmer la durée de 5 ans pendant laquelle les patients ont un risque de récurrence important et de mortalité sans récurrence supérieure à celle de la population générale. Au-delà de 5 ans, il apparaît que ces risques ralentissent considérablement, justifiant un suivi allégé de la maladie.

III. METHODE RETENUE POUR PRENDRE EN COMPTE LES TRAITEMENTS ULTERIEURS

Le modèle prend en compte les traitements reçus par les patients dans les états SPR. Cette proportion de patients, ainsi que les différents types de traitements reçus (radiothérapie, chimiothérapie, chirurgie de rattrapage) par type de récurrence et par bras de traitement ont été obtenus à partir des données de l'essai CheckMate-577.

Tableau 5 : Taux de traitements ultérieurs post-récurrence renseigné dans le modèle

Structure du modèle retenu	Markov à 4 états simplifié			
	Analyse de référence			
Traitement	Nivolumab		Surveillance	
Proportion de patients recevant un traitement ultérieur	70%		74%	
Type de récurrence	LR	Méta	LR	Méta
Radiothérapie	43%	21%	42%	35%
Chirurgie	21%	16%	12%	21%
Chimiothérapie	85%	78%	88%	77%
<i>5FU + cisplatine</i>	10%	9%	7%	6%
<i>Capecitabine + oxaliplatine</i>	8%	7%	11%	10%
<i>FOLFOX</i>	67%	61%	69%	61%

Les traitements ultérieurs modélisés de type chimiothérapie sont tous pris en charge au sein des groupements homogènes de séjours (GHS). Par conséquent, aucun coût d'acquisition n'a été pris en compte pour ces traitements, celui-ci étant inclus dans le coût des séances et séjours liés à leur administration. Cependant, le régime de chimiothérapie reçu par les patients a dû être capturé pour renseigner la fréquence d'administration et ainsi déterminer le coût par cycle des traitements ultérieurs.

Les recommandations émises par le TNCD ainsi que les Résumé des Caractéristique du Produit (RCP) ont été prises en compte pour renseigner la durée des traitements ultérieurs. Il a également été vérifié que ces durées de traitements ultérieurs résultant du nombre d'administration du TNCD et des RCP ne dépassaient pas les 6,4 mois de survie sans progression moyenne observés dans les essais portant sur des populations similaires de patients à un stade plus avancé de la maladie : Keynote-590 ^{xxxiv} et CheckMate-649 ^{xxxv}. De plus, compte tenu du choix d'un modèle de Markov ne permettant de pas de suivre les patients dans le temps dans l'état SPR, l'ensemble des coûts associés aux traitements ultérieurs a dû être appliqué en une fois à la progression.

IV. METHODE RETENUES POUR ESTIMER L'OCCURRENCE DES EI

Le modèle prend en compte les EI de grades 1 à 4. Parmi les EI modélisés, seuls les EI de grade 3-4 ont un impact sur les coûts et sur la qualité de vie (désutilités). Les EI de grade 1 et 2 ont uniquement un impact sur les coûts.

Tous les EI liés au traitement survenus avec une incidence d'au moins 1% dans le bras nivolumab au cours de l'essai CheckMate-577 ont été pris en compte dans le modèle pour nivolumab exclusivement. Du fait de la comparaison avec le placebo dans l'essai correspondant à la stratégie surveillance en pratique courante, les EI modélisés ont été restreints aux EI liés au traitement, ceux-ci ne pouvant survenir chez les patients uniquement surveillés.

Au total, 44 types d'EI étaient survenus chez au moins 1% des patients du bras nivolumab et ont été retenus dans l'analyse. Les coûts (et les désutilités) associées à ces EI sont appliqués au 1^{er} cycle du modèle.

La probabilité de survenue d'un EI dans ce modèle est obtenue à partir du nombre d'EI rapportés au cours de l'essai CheckMate-577 ajustée par la durée médiane de traitement dans chaque bras (Tableau 6).

Tableau 6 : Durée de traitement médiane rapportée dans l'essai CheckMate-577

Traitement	Durée médiane de traitement (mois)
Nivolumab	10,84
Placebo	8,99

Les EI retenus, le nombre de patients les ayant rapportés et leurs incidences cumulées sur la durée médiane de traitement et par patient est présentée dans le Tableau 7.

Tableau 7 : EI liés au traitement modélisés via l'essai

EI du modèle	Effectifs ayant rapporté l'EI	Incidences cumulées (grade 1-2)	Incidences cumulées (grade 3-4)
Diarrhée	88	0,31	0,01
Nausée	47	0,16	0,00
Vomissement	22	0,07	0,00
Sécheresse buccale	16	0,04	0,00
Douleur abdominale	9	0,02	0,00
Constipation	7	0,02	0,00
Prurit	53	0,14	0,01
Rash	52	0,13	0,01
Rash maculo-papulaire	18	0,04	0,00
Sécheresse cutanée	17	0,04	0,00
Rash pruritique	9	0,02	0,00
Eczéma	6	0,02	0,00
Érythème	6	0,02	0,00
Fatigue	90	0,26	0,02
Asthénie	28	0,07	0,00
Syndrome pseudo-grippal	8	0,02	0,00
Pyrexie	8	0,02	0,00
Inflammation muqueuse	7	0,02	0,00
Augmentation ASAT	29	0,08	0,01
Augmentation ALAT	25	0,06	0,01
Augmentation amylase	23	0,04	0,03
Augmentation phosphatase alcaline	17	0,04	0,00
Augmentation lipase	14	0,02	0,02
Perte de poids	11	0,03	0,00
Diminution lymphocyte	10	0,02	0,01
Diminution globule blanc	10	0,03	0,00
Augmentation TSH	8	0,01	0,00
Augmentation créatinine	6	0,01	0,00
Hypothyroïdie	50	0,12	0,00
Hyperthyroïdie	35	0,08	0,00
Toux	19	0,05	0,00
Pneumonie	19	0,04	0,01
Dyspnée	15	0,04	0,00
Dyspnée exertional	7	0,02	0,00
Arthralgie	30	0,08	0,00
Myalgie	37	0,05	0,00
Diminution appétit	79	0,07	0,00
Hyperglycémie	23	0,02	0,01
Mal de tête	41	0,03	0,00
Vertige	47	0,02	0,00
Neuropathie périphérique	14	0,01	0,00
Neutropénie	17	0,04	0,00
Anémie	43	0,02	0,00
Lymphopénie	10	0,01	0,01

V. METHODE RETENUES POUR ESTIMER LES DUREES DE TRAITEMENT

Le traitement nivolumab dans l'essai CheckMate-577 fait mention dans son RCP d'une règle d'arrêt de traitement spécifique. En effet, le traitement nivolumab n'est administré que pour une durée maximale de 1 an.

Dans l'essai CheckMate-577, les courbes de Kaplan-Meier de durée de traitement (Time to Treatment Discontinuation [TTD]) sont disponibles pour les deux bras de traitement.

Les coûts d'acquisition et d'administration de nivolumab sont appliqués jusqu'à l'interruption du traitement selon les courbes de durée de traitements sous nivolumab issues de l'essai rapportées à la proportion de patients dans l'état SSM obtenue avec la courbe de SSM du bras nivolumab de l'essai.

La SSM capturant les évènements de type récurrence et décès, il est ici pertinent de rapporter le TTD à ce critère d'efficacité plutôt qu'au TJR afin de prendre en compte les patients décédés ne recevant plus de nivolumab.

Un ratio spécifique par cycle est ainsi calculé pour les patients traités par nivolumab non décédés et n'ayant pas récidivé. Ces ratios sont ensuite appliqués à chaque cycle au coût de nivolumab jusqu'à 1 an. Comme indiqué précédemment, le placebo est un substitut et les patients du groupe de surveillance ne supportent pas de coûts de traitement.

E. LES DONNEES D'UTILITES

Le modèle prend en compte la qualité de vie des patients au moyen :

- Des valeurs d'utilité associées aux états de santé du modèle (SSM, SPR locorégionale et SPR distante) ;
- Des désutilités liées aux EI.

En effet, les états de santé SSM, SPR et les types de récurrences (récurrences locorégionales et récurrences à distance), ainsi que les EI liés au traitement modélisés sont susceptibles d'avoir un impact sur la qualité de vie des patients.

I. SOURCE DES DONNES D'UTILITE

La qualité de vie liée à la santé des patients modélisés est valorisée en fonction de l'état des patients ainsi que du type de récurrence.

Les valeurs d'utilité intégrées au modèle sont issues de l'essai CheckMate-577 au cours de laquelle le questionnaire EQ-5D-3L a été auto-administré aux patients à l'inclusion puis toutes les 4 semaines jusqu'à la fin de la période d'étude.

Les scores d'utilité associés aux résultats de mesure de la qualité de vie (EQ-5D-3L) ont été calculés à partir des données de préférences en population générale française. Un modèle de régression à effets mixtes a été ajusté aux mesures de la qualité de vie des patients afin de modéliser l'évolution de la qualité de vie des patients dans chaque état de santé (SSM, SPR locorégionale et SPR distante), ainsi qu'en fonction du bras de traitement.

II. INTEGRATION DES DONNEES D'UTILITE DANS LE MODELE

Les patients sont associés à l'utilité correspondant à leur état de santé (sans distinction du bras de traitement). Les valeurs d'utilité utilisées dans l'analyse sont présentées dans le Tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8 : Valeurs d'utilité rapportées dans l'essai CheckMate-577 et utilisées dans le modèle

Etats de santé	Modèle Semi-Markovien à 4 états simplifié	
	Utilité (SE)	
SSM	0,837	(0,006)
SPR locorégionale	0,757	(0,025)
SPR distante	0,726	(0,017)

III. DESUTILITES LIES AUX EI

Aucune donnée spécifique relative aux désutilités liées aux EI survenant chez les patients atteints d'un CO ou de la JOG n'a été mesurée dans l'essai CheckMate-577 ou identifiée dans la littérature. Les désutilités liées aux EI dans le modèle ont donc été estimées à partir de désutilités mesurées dans diverses populations de patients souffrant d'une autre atteinte cancéreuse.

Tableau 9 : Données de désutilités liées aux EI de grade 3-4

EI	Désutilité	Sources et hypothèses
Diarrhée	-0,137	Nafees et al (2008), Swinburn (2010), Lloyd et al (2006)
Nausée	-0,152	Nafees et al (2008), Swinburn (2010)
Vomissement	-0,076	Lloyd et al (2006); Nafees et al (2008)
Sécheresse buccale	0,000	Supposé sans impact sur la qualité de vie
Douleur abdominale	-0,069	Supposé égal à fatigue/arthralgie (Doyle (2008))
Constipation	-0,115	avis d'efficience Xospata
Prurit	-0,032	Nafees et al (2008)
Rash	-0,032	Nafees et al (2008)
Rash maculo-papulaire	-0,032	Supposé égal à rash
Sécheresse cutanée	0,000	Supposé sans impact sur la qualité de vie
Rash pruritique	-0,032	Supposé égal à rash
Eczéma	-0,032	Supposé égal à rash
Érythème	-0,032	Supposé égal à rash
Fatigue	-0,131	Lloyd et al (2006), Nafees et al (2008), Swinburn (2010)
Asthénie	-0,131	Supposé égal à fatigue
Syndrome pseudo-grippal	-0,110	Beusterien 2009
Pyrexie	-0,110	Beusterien 2010
Inflammation mucoale	-0,060	Wehler et al (2018)
Augmentation ASAT	0,000	Supposé sans impact sur la qualité de vie
Augmentation ALAT	0,000	Supposé sans impact sur la qualité de vie
Augmentation amylase	0,000	Supposé égal à augmentation ALAT
Augmentation phosphatase alcaline	0,000	Supposé égal à augmentation ALAT
Augmentation lipase	0,000	Supposé sans impact sur la qualité de vie
Perte de poids	-0,131	Supposé égal à fatigue
Diminution lymphocyte	-0,900	Nafees et al (2008)
Diminution globule blanc	-0,900	Supposé égal à neutropénie
Augmentation TSH	0,000	Supposé sans impact sur la qualité de vie
Augmentation créatinine	0,000	Supposé sans impact sur la qualité de vie
Hypothyroïdie	0,000	Supposé sans impact sur la qualité de vie - Avis d'efficience OPDIVO + YERVOY
Hyperthyroïdie	0,000	Supposé égal à hypothyroïdie
Toux	0,000	Supposé sans impact sur la qualité de vie - Avis d'efficience OPDIVO + YERVOY
Pneumonie	-0,200	Beusterien 2010
Dyspnée	-0,050	Doyle (2008)
Dyspnée exertional	-0,050	Doyle (2008)
Arthralgie	-0,069	Supposé égal à douleur/arthralgie (Doyle (2008))
Myalgie	-0,069	Supposé égal à douleur/arthralgie (Doyle (2008))
Diminution appétit	-0,131	Supposé égal à fatigue
Hyperglycémie	-0,131	Supposé égal à fatigue
Mal de tête	-0,131	Supposé égal à fatigue
Vertige	-0,131	Supposé égal à fatigue
Neuropathie périphérique	-0,800	Hagiwara et al (2017)
Neutropénie	-0,900	Nafees et al (2008)
Anémie	-0,119	Swinburn (2010)
Lymphopénie	-0,900	Supposé égal à neutropénie

F. LES COUTS MOBILISES

Conformément aux recommandations de la HAS, les coûts directs médicaux et non médicaux sont pris en compte selon la perspective restreinte au « système de santé » dans le modèle.

Les postes de coûts pris en compte sont les suivants :

- Coûts d'acquisition et d'administration des traitements médicamenteux,
- Coûts des EI,
- Coût de suivi dans l'état SSM,
- Coûts de suivi dans l'état SPR,
- Coûts des traitements ultérieurs,
- Coûts de transport,
- Coût de fin de vie.

Le cas échéant, les données de coûts appliqués dans le modèle ont été actualisés selon l'indice des prix à la consommation (IPC), Ensemble des ménages, France métropolitaine, biens et services de santé, de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) ^{xxxvi} .

I. COUTS D'ACQUISITION ET D'ADMINISTRATION DES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

Mesure des ressources consommées

Les patients sont traités par nivolumab jusqu'à la durée avant interruption du traitement (TTD) avec une durée maximum d'un an.

Valorisation des coûts d'acquisition

Les coûts d'acquisition des traitements sont calculés à partir :

- Des prix publics toutes taxes comprises des traitements collectés sur le site du ministère des Solidarités et de la Santé (medicaments.gouv.fr), en incluant les honoraires de conditionnement et de dispensation pour les médicaments délivrés en ville, remboursables et facturés à l'Assurance Maladie. Les coûts des traitements facturables en sus des prestations d'hospitalisation ont été déterminés à partir des prix publiés au Journal Officiel ;
- De la dose administrée telle que décrite dans les RCP publiés sur le site de l'EMA ou appliquée dans l'essai clinique, ou indiquée dans les recommandations de prise en charge, et rapporté à un cycle, en considérant une absence de partage de reliquat ;
- De la fréquence d'administration ;
- De la durée de traitement.

Seuls les coûts de nivolumab sont pris en compte. La posologie de nivolumab est de 240 mg toutes les 2 semaines administré par injection IV pendant 16 semaines (8 injections) suivi par 480 mg toutes les 4 semaines jusqu'à 1 an ou jusqu'à progression, toxicité ou retrait du consentement du patient.

Le coût d'acquisition de nivolumab repose sur les prix publiés au Journal Officiel (dernier prix en date publié du 30/04/2019). Compte tenu de la posologie de nivolumab modélisée, seule la présentation 10MG/ML PERF FL24ML a été prise en compte dans le modèle

Tableau 10 : Coûts d'acquisition de nivolumab pris en charge par l'assurance maladie en sus des prestations d'hospitalisation

Traitement (dose)	Présentation	Prix public toutes taxes comprise conditionnement	Date publication Journal Officiel (Date d'effet)
Nivolumab (240mg)	OPDIVO 10MG/ML PERF FL24ML	2481,18 €	30/04/2019 (01/05/2019)

Valorisation des coûts d'administration à l'hôpital

Nivolumab étant administré à l'hôpital en séance, le coût d'administration de ce traitement correspond au type de séjour hospitalier associé à leur administration.

Les ressources consommées pour l'administration de nivolumab sont estimées à partir d'une séance identifiée par le GHM 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances ».

Le coût d'administration des traitements est estimé à partir de l'Echelle Nationale de Coûts à méthodologie commune (ENCC) de l'année 2018 pour les secteur public (ex-DG) et secteur privé (ex-OQN). Le coût est estimé à partir du coût complet dans l'ENCC en y soustrayant le coût de structure et le coût des spécialités pharmaceutiques et des dispositifs médicaux tarifés en sus. Ce coût est actualisé selon l'indice des prix à la consommation biens et services de santé, de l'INSEE.

Tableau 11 : Coût d'administration de nivolumab administré en séance à l'hôpital

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

Ainsi, le coût d'administration de nivolumab à l'hôpital est estimé à 385€.

II. COUTS DES EI

Mesure des ressources consommées

L'incidence cumulée des EI uniquement liés au traitement nivolumab est associée à des coûts de prise en charge.

Valorisation des coûts de prise en charge des EI liés au traitement nivolumab

Les coûts sont estimés en sélectionnant les séjours hospitaliers avec un diagnostic principal correspondant à l'évènement.

Le coût des séjours hospitaliers a été valorisé à partir de l'ENC 2018, en tenant compte de la répartition des séjours entre le secteur public et le secteur privé.

Tous les diagnostics principaux (DP) identifiés ont été considérés, tandis que seuls les GHM représentant au moins 2% des séjours associés au DP ont été retenus. Les coûts complets des séjours et les coûts de structure ont été pondérés par la part de chaque séjour dans l'ensemble des séjours associés aux EI et actualisés par l'IPC biens et services de santé.

L'incidence cumulée des EI de grade 1-2 est associée à des coûts de prise en charge estimés à partir de l'étude de Mickisch et al. xxxvii actualisés.

Le Tableau 12 présente un exemple des coûts de certains EI de grade 3-4 extraits selon les GHM d'intérêt.

Le coût d'un transport aller-retour a été appliqué à chaque occurrence d'EI de grade 3-4.

Tableau 12 : Liste non exhaustive des coûts des EI de grade 3-4

Codes CIM-10			GHM - ENC 2018 (v2021) ex DGF (public)			GHM - ENC 2018 (v2021) ex OQN (privé)			Total	
Nom		Code	#	%	Coût complet (hors structure)	#	%	Coût complet (hors structure)	Coût moyen (€2018)	Coût moyen actualisé avec le coût de transport (€2021)
Asthénie= fatigue	R53	23M20T	155 978	69%	766 €	31 682	54%	724 €	1 332 €	1 345 €
		23M20Z	70 551	31%	2 525 €	27 142	46%	2 192 €		
Diarrhée	A099	06M03T	30 840	56%	763 €	14 754	59%	705 €	1 116 €	1 144 €
		06M03I	24 484	44%	1 279 €	10 278	41%	1 279 €		
Prurit	L299	09M07T	6 950	50%	719 €	NA	NA	NA	976 €	1 013 €
		09M07I	7 042	50%	1 234 €	753	100%	920 €		
Rash	R21	09M14T	2 241	58%	546 €	NA	NA	NA	963 €	1 001 €
		09M14Z	1 630	42%	1 536 €	NA	NA	NA		

...

III. COÛTS DE SUIVI DANS L'ÉTAT SSM

Mesure des ressources consommées

En l'absence de coûts spécifiques au suivi des patients traités par nivolumab, un coût de suivi identique est appliqué aux patients des deux bras de traitement. Le suivi des patients est basé sur les recommandations de la HAS.

Le suivi consiste en une consultation clinique avec un oncologue tous les 3 mois pendant les 2 premières années puis tous les 6 mois durant 5 ans puis tous les ans au-delà, associées aux examens biologiques suivants :

- Jusqu'à 2 ans :
 - Tous les 3 mois : Ionogramme, créatinémie, albuminémie, hémogramme, plaquettes et facteurs de la coagulation (temps de prothrombine + temps de céphaline activée), bilan hépatique ;
 - A 3 mois puis tous les 6 mois : une endoscopie haute ;
 - A 6 mois : scanner thoraco-abdominal ;
 - Annuel : Examen ORL, consultation de suivi avec un radiothérapeute.
- Jusqu'à 5 ans :
 - Tous les 6 mois : Ionogramme, créatinémie, albuminémie, hémogramme, plaquettes et facteurs de la coagulation (temps de prothrombine + temps de céphaline activée), bilan hépatique, consultation avec un oncologue ;
 - Annuel : Examen ORL, consultation de suivi avec un radiothérapeute et une endoscopie haute.
- Au-delà de 5 ans, le suivi est annuel et consiste en :
 - Un examen clinique par un oncologue, associé aux examens biologiques suivants :
Ionogramme, créatinémie, albuminémie, hémogramme, plaquettes et facteurs de la coagulation (temps de prothrombine + temps de céphaline activée), bilan hépatique ;
Un examen ORL et une endoscopie haute.

Valorisation des coûts de suivi dans l'état SSM

Les coûts associés aux examens réalisés dans le cadre du suivi des traitements comparés sont issus des référentiels de la nomenclature des actes de biologie médicale pour les examens de biologie. Les valeurs du B et PB retenues dans le modèle sont les valeurs actuelles en vigueur pour la France métropolitaine : 0,27 € et 2,52 € respectivement xxxviii .

Un coût de transport aller-retour est appliqué tous les 3 mois pendant les 2 premières années puis tous les 6 mois durant 5 ans puis tous les ans au-delà ainsi que lors de la réalisation d'une endoscopie haute, d'un scanner thoraco-abdominal (TDM) ainsi que lors de la consultation avec le radiothérapeute.

Les coûts unitaires appliqués dans le modèle pour les actes liés au suivi du traitement dans l'état SSM sont rapportés dans le Tableau 13 ci-dessous. Les examens cliniques, biologiques et d'imageries sont réalisés en ambulatoire.

Tableau 13 : Actes et coûts de suivi dans le CO ou de la JOG dans l'état SSM

Actes	Code	Coût (€)	Fréquence	Source	
De 0 à 2 ans					
Consultation oncologue		146	Tous les 3 mois	Nomenclature des Actes de Biologie Médicale	
Forfait pré analytique de prélèvement biologique	9005	4,6			
Forfait de sécurité pour échantillon sanguin	9105	1,4			
Prélèvement par ponction veineuse directe	9050	3,8			
Ionogramme	1610	5,4			
Hémogramme + plaquettes	1104	6,5			
Bilan hémostase, TP, TCA	0126 + 1127	8,6			
Créatinémie	592	1,6			
Fonction hépatique	1001	37,8			
Albuminémie	1806	1,6			
Coûts de transport		101,9			
Endoscopie haute + coûts de transport	06K04J	770	A 3 mois puis tous les 6 mois	ENC	
TDM thoraco-abdominale + coûts de transport	ZBQH001	127	A 6 mois seulement	Caisse Commune d'Assurance Maladie	
Consultation ORL		63	Annuel	Tarif Assurance Maladie. Données statistiques sur les honoraires des professionnels de santé libéraux	
Consultation radiothérapeute + coûts de transport		151			
De 2 à 5 ans					
Consultation oncologue		146	Tous les 6 mois	Nomenclature des Actes de Biologie Médicale	
Forfait pré analytique de prélèvement biologique	9005	4,6			
Forfait de sécurité pour échantillon sanguin	9105	1,4			
Prélèvement par ponction veineuse directe	9050	3,8			
Ionogramme	1610	5,4			
Hémogramme + plaquettes	1104	6,5			
Bilan hémostase, TP, TCA	0126 + 1127	8,6			
Créatinémie	592	1,6			
Fonction hépatique	1001	37,8			
Albuminémie	1806	1,6			
Coûts de transport		101,9			
Endoscopie haute + coûts de transport	06K04J	770	Annuel	ENC	
Consultation ORL		63		Tarif Assurance Maladie. Données statistiques sur les honoraires des professionnels de santé libéraux	
Consultation radiothérapeute + coûts de transport		151			
Après 5 ans					
Consultation oncologue		146	Annuel	Nomenclature des Actes de Biologie Médicale	
Forfait pré analytique de prélèvement biologique	9005	4,6			
Forfait de sécurité pour échantillon sanguin	9105	1,35			
Prélèvement par ponction veineuse directe	9050	3,78			
Ionogramme	1610	5,4			
Hémogramme + plaquettes	1104	6,5			
Bilan hémostase, TP, TCA	0126 + 1127	8,6			
Créatinémie	592	1,6			
Fonction hépatique	1001	37,8			
Albuminémie	1806	1,6			
Coûts de transport		101,9			
Endoscopie haute + coûts de transport	06K04J	770			ENC
Consultation ORL		63			Tarif Assurance Maladie. Données statistiques sur les honoraires des professionnels de santé libéraux

Une consultation chez un oncologue, un radiothérapeute ou un oto-rhino-laryngologue (ORL) est nécessaire pendant le suivi.

Considérant une perspective restreinte au « système de santé », le coût d'une consultation médicale pour un médecin spécialiste est de 30 € auxquels s'ajoutent les dépassements d'honoraires xxxix . Ces dépassements ont été estimés sur la base des données disponibles sur le site de l'Assurance Maladie, à partir des fichiers décrivant les honoraires et l'activité de tous les professionnels de santé en 2018 xl . Ce coût est actualisé en prenant en compte l'IPC biens et services de santé. Un coût de transport a été associé en cas de consultations réalisées par l'oncologue et le radiothérapeute car réalisées à l'hôpital majoritairement.

Les coûts sont présentés dans les Tableau 14 et Tableau 15.

Tableau 14 : Calculs des dépassements d'honoraires des consultations (en ville et à l'hôpital)

Spécialité	Effectifs	Dépassement d'honoraires	Nombre total de consultations	Dépassement d'honoraires moyens (dépassement d'honoraires/nombre de consultations/effectifs)	Coût actualisé
				€ 2018	€ 2021
Oncologue	316	2 889 718 €	2 143	5,9 €	5,7 €
Oncologue radiothérapeute	316	6 308 327 €	1 537	13,0 €	12,6 €
Radiothérapie	100	949 667 €	1 421	6,7 €	6,5 €
Coût moyen Radiothérapeute				11,5 €	11,1 €
ORL	2 107	107 779 420 €	1 513	34,4 €	33,4 €

Tableau 15 : Coûts unitaires des visites

Spécialité	Tarifs consultations	Dépassement d'honoraires moyens (€2021)	Coût d'une consultation moyenne (€2021)	Coût d'une consultation moyenne + coûts de transport
Oncologue	30 €	5,7 €	36 €	146 €
Radiothérapeute	30 €	11,1 €	41 €	151 €
ORL	30 €	33,4 €	63 €	63 €

IV. COUTS DE SUIVI DANS L'ETAT SPR

Mesure des ressources consommées

Selon les recommandations de la HAS, en cas de suspicion de récurrence, un scanner thoraco-abdominal ainsi qu'une endoscopie doivent être réalisés.

En l'absence de recommandations du suivi des patients post-récidive, il est fait l'hypothèse d'un suivi identique à celui des patients entre 2 et 5 ans dans l'état SSM.

Valorisation des coûts de suivi dans l'état SPR

Les coûts unitaires appliqués dans le modèle pour les actes liés au suivi du traitement sont rapportés dans le Tableau 16 ci-dessous. Les examens cliniques, biologiques et d'imageries sont réalisés en ambulatoire.

Tableau 16 : Actes et coûts de suivi dans le CO ou de la JOG dans l'état SPR

Actes	Code	Coût (€)	Fréquence	Source
Tout au long du suivi du patient dans l'état SPR				
Consultation oncologue		146	Tous les 6 mois	Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
Forfait pré analytique de prélèvement biologique	9005	4,6		
Forfait de sécurité pour échantillon sanguin	9105	1,4		
Prélèvement par ponction veineuse directe	9050	3,8		
Ionogramme	1610	5,4		
Hémogramme + plaquettes	1104	6,5		
Bilan hémostase, TP, TCA	0126 + 1127	8,6		
Créatinémie	592	1,6		
Fonction hépatique	1001	37,8		
Albuminémie	1806	1,6		
Coûts de transport		101,9		
Endoscopie haute + coûts de transport	06K04J	770	Annuel	ENC
Consultation ORL		63		Tarif Assurance Maladie. Données statistiques sur les honoraires des professionnels de santé libéraux
Consultation radiothérapeute + coûts de transport		151		
Au moment de la récurrence				
TDM thoraco-abdominale + coûts de transport	ZBQH001	127	Une seule fois	Caisse Commune d'Assurance Maladie
Endoscopie haute + coûts de transport	06K04J	770		ENC

Les coûts pour chaque acte sont les mêmes que ceux présentés dans la section ci-dessus : « Coûts de suivi dans l'état SSM ».

Pour résumer, une synthèse des coûts de suivi selon l'état figure dans le Tableau 17 ci-dessous.

Tableau 17 : Synthèse des coûts de suivi par états de santé

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

V. COUTS DES TRAITEMENTS ULTERIEURS

Mesure des ressources consommées

En cas de récurrence, il est attendu qu'une proportion de patients reçoivent des traitements ultérieurs. La proportion de patients des bras nivolumab et surveillance recevant une chimiothérapie, une chirurgie de rattrapage ou une radiothérapie suite à une récurrence est issue des données de l'essai CheckMate-577.

La chimiothérapie était le traitement le plus fréquemment reçu par les patients en cas de récurrence, aussi bien dans le bras nivolumab que dans le bras surveillance. Quatre régimes de chimiothérapies, ont pu être identifiés :

- Fluorouracile + oxaliplatine + acide folinique (FOLFOX) ;
- Capecitabine + oxaliplatine (XELOX) ;
- Cisplatine + 5-fluorouracile.

La répartition des traitements ultérieurs de type chimiothérapie par bras de traitement, par type de récurrence et par source de données est décrite dans la section : « Méthodes retenues pour prendre en compte les traitements ultérieurs ».

En cas de récurrence locorégionale, 15% des patients du bras nivolumab reçoivent une chirurgie de rattrapage versus 9% dans le bras surveillance, 30% des patients sous nivolumab reçoivent une radiothérapie versus 31% des patients sous surveillance. En cas de récurrence à distance, 11% des patients du bras nivolumab reçoivent une chirurgie de rattrapage versus 16% dans le bras surveillance et 15% des patients sous nivolumab reçoivent une radiothérapie versus 26% des patients sous surveillance. La proportion de patients recevant une chirurgie de rattrapage ou une radiothérapie selon le type de récurrence est issue des données de l'essai CheckMate-577.

Valorisation des coûts d'administration à l'hôpital

Les traitements modélisés sont pris en charge au sein des groupements homogènes de séjour (GHS). Par conséquent, aucun coût d'acquisition n'a été pris en compte pour ces traitements, celui-ci étant inclus dans le coût des séances et séjours liés à leur administration.

Similairement à nivolumab, les traitements ultérieurs étant administrés à l'hôpital, le coût d'administration de ces traitements correspond au type de séjour hospitalier associé à leur administration.

Les ressources consommées pour l'administration de ces traitements sont estimées à partir d'une séance identifiée par le GHM 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances ».

Ainsi, le coût d'administration des traitements ultérieurs administrés à l'hôpital en séance est estimé à 385€.

Valorisation des coûts d'administration à domicile par un(e) infirmier(e) diplômé(e) d'état (IDE)

L'administration de l'ensemble des traitements ultérieurs pris en compte dans le modèle est réalisée en hospitalisation de jour pour la première injection du cycle. De plus, pour les régimes nécessitant une perfusion continue à domicile (FOLFOX et 5-FU + cisplatine), un coût associé à la surveillance et au retrait de la perfusion à domicile par un(e) IDE libéral(e) a bien été appliqué, comme indiqué par les guides patients xli xlii.

Le tarif conventionnel de la clé AMI (Acte Médico-infirmier) est utilisé (3,15€) multiplié par le coefficient 4 correspondant au forfait journalier (à l'exception du jour de la pose et de celui du retrait) pour l'organisation de la surveillance de la perfusion et de la planification des soins ainsi qu'au coefficient 5 correspondant au forfait pour l'arrêt et le retrait de la perfusion xliii .

D'après les données du site de l'Assurance Maladie, l'indemnité kilométrique s'applique uniquement si le patient n'habite pas dans la même agglomération que celle du cabinet de l'IDE et si la distance de déplacement est supérieure à 4 km xliv.

Les données de l'IRDES rapportent que 82% des patients disposent d'un service infirmier dans leur commune de résidence et pour ceux n'en disposant pas, la distance moyenne entre le domicile du patient et le cabinet de l'IDE est de 5,10 km en moyenne xlv .

Sur la base de ces éléments et des tarifs de l'Assurance Maladie fixant l'indemnité kilométrique à 0,35€/km en plaine pour l'IDE et l'indemnité forfaitaire de déplacement à 2,50 € xlvi , le coût moyen d'un déplacement est de 24,67€ en plaine pour l'IDE pour les 18% des patients ne disposant pas de service infirmier dans leur commune.

Par conséquent, un coût moyen de déplacement de 2,89 € a été appliqué en supplément de l'AMI 5 lors du retrait de la perfusion.

Les traitements ultérieurs ayant des durées d'administrations différentes, les coûts d'administrations à domicile par patients, par cycle et totaux sont synthétisés dans le Tableau 18.

Tableau 18 : Coût d'administration des traitements ultérieurs à domicile par un(e) infirmier(e)

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

Valorisation des coûts de prise en charge de la chirurgie de rattrapage

Les ressources consommées pour la réalisation d'une chirurgie de rattrapage sont estimées à partir du GHM 06C16 « Interventions sur l'œsophage, l'estomac et le duodénum pour tumeurs malignes, âge supérieur à 17 ans ».

Le coût de prise en charge de la chirurgie est estimé à partir des tarifs 2018 associés aux GHM selon la distribution des séjours entre les établissements public (ex-DG) et privés (ex-OQN). Ce coût est actualisé selon l'indice des prix à la consommation biens et services de santé, de l'INSEE.

Ainsi, le coût de réalisation d'une chirurgie de rattrapage (coûts de transports aller-retour inclus) est estimé à 15 868 € en 2021.

Valorisation des coûts de prise en charge de la radiothérapie post-récidive

Les ressources consommées associées à la réalisation d'une radiothérapie post-récidive sont estimées à partir du GHM 28Z18Z « Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, en séances ».

Le coût d'administration des traitements est estimé à partir des tarifs 2018 associés aux GHM selon la distribution des séjours entre les établissements publics (ex-DG) et privés (ex-OQN). Ce coût est actualisé selon l'indice des prix à la consommation bien et services de santé, de l'INSEE.

Ainsi, le coût de réalisation d'une séance de radiothérapie post-récidive (coûts de transports aller-retours inclus) est estimé à 260 € en 2021.

Selon les recommandations françaises, en cas de cancers inopérables, il est recommandé d'effectuer une radiothérapie à 50 Gy en 5 semaines, soit 25 séances de 5 Gy. Par conséquent, chaque patient en radiothérapie post-récidive effectue 25 séances de radiothérapie.

VI. COUTS DE TRANSPORT

Mesure des ressources consommées

Un coût de transport aller-retour, pondéré selon la part des patients utilisant les différents types de transport remboursé est ajouté systématiquement lors de la prise en charge des EI de grade 3-4 ainsi que lors des visites de suivi avec certains spécialistes, lors des administrations à l'hôpital, des réalisations des séances de chimiothérapie et de radiothérapie post-récidive et des chirurgies de rattrapage.

Valorisation des coûts de transport

Un coût moyen d'un transport sanitaire, tous types de transport confondus (véhicule sanitaire léger, taxis, ambulances), actualisé est de 50,95 € d'après le rapport « Les comptes de la sécurité sociale » de 2016 xlvii .

Le coût moyen associé à un transport sanitaire aller-retour, tous types de transport confondus en perspective restreinte au « système de santé » est de 101,9 €.

VII. *COÛTS DE FIN DE VIE*

Mesure des ressources consommées

Des coûts de fin de vie sont systématiquement appliqués aux patients rentrant dans l'état de santé absorbant Décès.

Valorisation des coûts de fin de vie

Le coût du décès a été estimé à partir des coûts des soins palliatifs dérivés des données de l'ENC de l'année 2018.

Les données de coûts des soins palliatifs dans les différentes structures (Médecine Chirurgie Obstétrique, Soins de Suites et de Réadaptation et Hospitalisation à Domicile) sont reportées ci-dessous.

Les coûts de fin de vie calculés à partir du coût moyen pondéré des soins palliatifs ont été appliqués dans le modèle. Ces coûts ont été calculés à partir de l'ENC 2018. Les coûts complets des séjours hors coûts de structure ont été pondérés par la part de chaque séjour dans l'ensemble des séjours de soins palliatifs et actualisés. Un coût moyen pondéré de soins palliatifs a ainsi été estimé. Ce coût est appliqué une seule fois par patient, au moment du décès.

Le coût moyen d'un séjour en Médecine Chirurgie Obstétrique pour soins palliatifs a été estimé à 6 586 €.

Le coût moyen d'un séjour en Soins de Suites et de Réadaptation pour soins palliatifs a été estimé à 4 701 €.

Le coût moyen d'un séjour en Hospitalisation à Domicile pour soins palliatifs a été estimé à 2 055 €.

Enfin les coûts de soins palliatifs peuvent être pondérés à partir d'une publication de l'Institut de Veille Sanitaire reportant la distribution des lieux de décès en France ^{xlviii} .

Ainsi, à partir de la distribution entre les lieux de décès le coût moyen d'un séjour en Médecine Chirurgie Obstétrique, Soins de Suite et de Réadaptation et Hospitalisation à Domicile, le coût moyen pondéré des soins palliatifs (incluant un coût de transport) est estimé à 5 400 € en 2021.

VI. VALIDATION DU MODELE

La propension du modèle à produire des résultats robustes et cohérents est établie selon deux grands axes :

- **La validité interne** : la structure du modèle, ses hypothèses et choix structurants, les valeurs et les distributions des différents paramètres, ainsi que les résultats générés et les conclusions, ont-ils un sens ? Sont-ils en adéquation avec l'intuition ? Cette évaluation est présentée tout au long de la thèse en détaillant pourquoi chaque choix a été effectué et leur plausibilité.
- **La validité externe** : les sorties du modèle à différents moments de la simulation (résultats intermédiaires et résultats finaux) sont-elles en adéquation avec d'autres données externes à la modélisation (par exemple des statistiques nationales, des données épidémiologiques, ou provenant de registres, cohortes, autres bases de données observationnelles) ? Afin de ne pas biaiser cette évaluation du modèle, les données utilisées pour la validation externe ne sont pas les mêmes que celles utilisées pour paramétrer le modèle et sont issues d'une population suffisamment proche/comparable de la population simulée.

A. VALIDATION INTERNE

Les résultats du modèle ont été comparés à des sources externes pour sa paramétrisation. En particulier, les distributions retenues pour l'extrapolation paramétrique des courbes de TJR ont été sélectionnées sur la base de l'algorithme de sélection de *Latimer et al.* en tenant compte de la non-vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques et de la distribution du risque de récurrence, en plus des critères d'information sur l'ajustement des fonctions retenues et de l'inspection visuelle avec les courbes de KM de l'essai CheckMate-577.

La fonction d'extrapolation Gamma-généralisée retenue au regard de la qualité de son ajustement produisait un TJR médian de 29 mois, cohérent avec les 31 mois mesurés dans l'essai pour le bras nivolumab et de 13 mois pour la surveillance, cohérent avec les 12 mois observés dans l'essai CheckMate-577. Les résultats des extrapolations à différents intervalles de temps étaient également similaires aux résultats observés, confirmant la qualité de l'ajustement des fonctions retenues (Tableau 19).

Tableau 19 : TJR extrapolé et observé dans l'essai CheckMate-577

	6 mois	1 an	2 ans	3 ans	Médiane
Nivolumab					
KM de l'essai CM-577	74%	64%	52%	48%	31 mois
Extrapolation gamma généralisée	76%	64%	52%	45%	29 mois
Surveillance					
KM de l'essai CM-577	62%	47%	39%	28%	12 mois
Extrapolation gamma généralisée	64%	49%	36%	29%	13 mois

B. VALIDATION EXTERNE

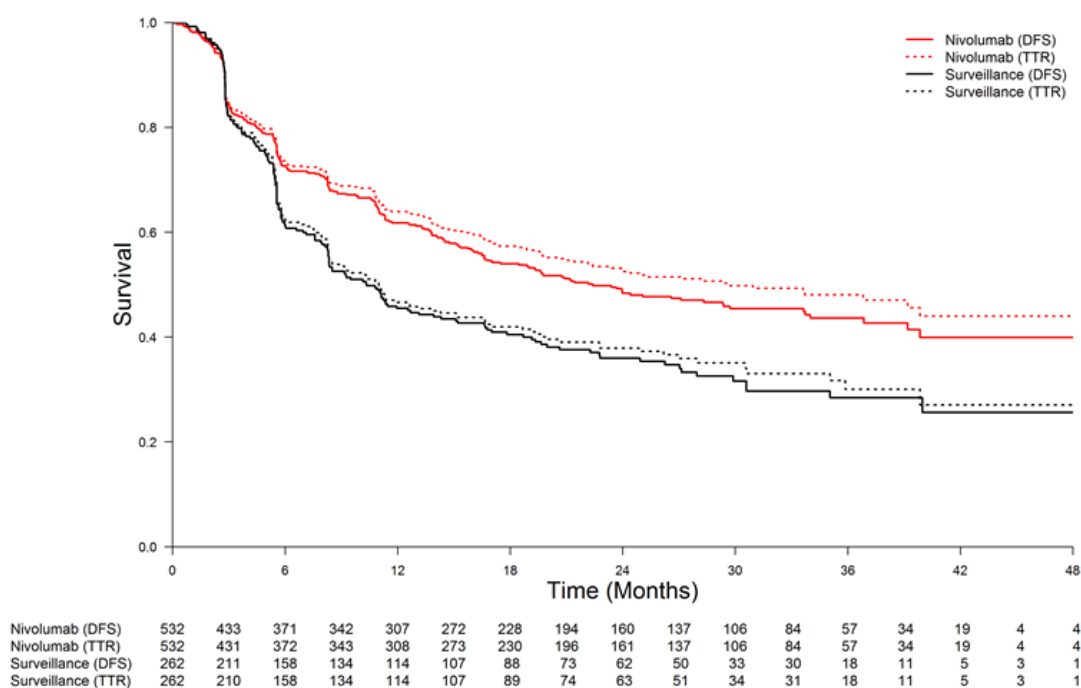
La validité externe des résultats modélisés n'a pas pu être directement évaluée pour le TJR, du fait de l'absence de données de ce type dans la littérature ainsi que dans l'étude FREGAT.

Cependant, une validation indirecte par les résultats de SSM du bras surveillance ajustés par la fonction d'extrapolation Gamma-généralisée aux résultats de l'essai CheckMate-577 par rapport aux résultats de SSM de l'étude FREGAT est proposée.

L'hypothèse sous-jacente à cette validation repose sur la transposabilité de la distribution du risque de TJR à la SSM.

Cette hypothèse paraît acceptable car la majorité des événements de la SSM correspondent au TJR. Cela est supporté par la Figure 14 mettant en regard les KM de SSM (Disease Free Survival [DFS]) avec ceux de TJR (Time To Recurrence [TTR]) tous deux issus de l'essai CheckMate-577 pour les deux bras de traitement.

Figure 14. TJR (ou TTR) mis en regard de la SSM (ou DFS) de l'essai CheckMate-577



Bien que la fonction d'extrapolation gamma-généralisée ajustée à la courbe de KM de l'essai surestime légèrement le risque de récurrence par rapport à l'étude FREGAT, l'extrapolation est incluse dans l'intervalle de confiance à 95% de la SSM de l'étude FREGAT à partir de 15 mois (Figure 15).

Enfin, les proportions de patients modélisés dans l'état SSM (à partir de la distribution paramétrique gamma-généralisée) sont cohérentes avec les proportions de patients dans le même état retrouvées dans l'étude FREGAT (Tableau 20).

Figure 15. Validation externe des résultats de SSM modélisés à partir de la distribution Gamma-généralisée pour le bras surveillance par rapport à la SSM de l'étude FREGAT

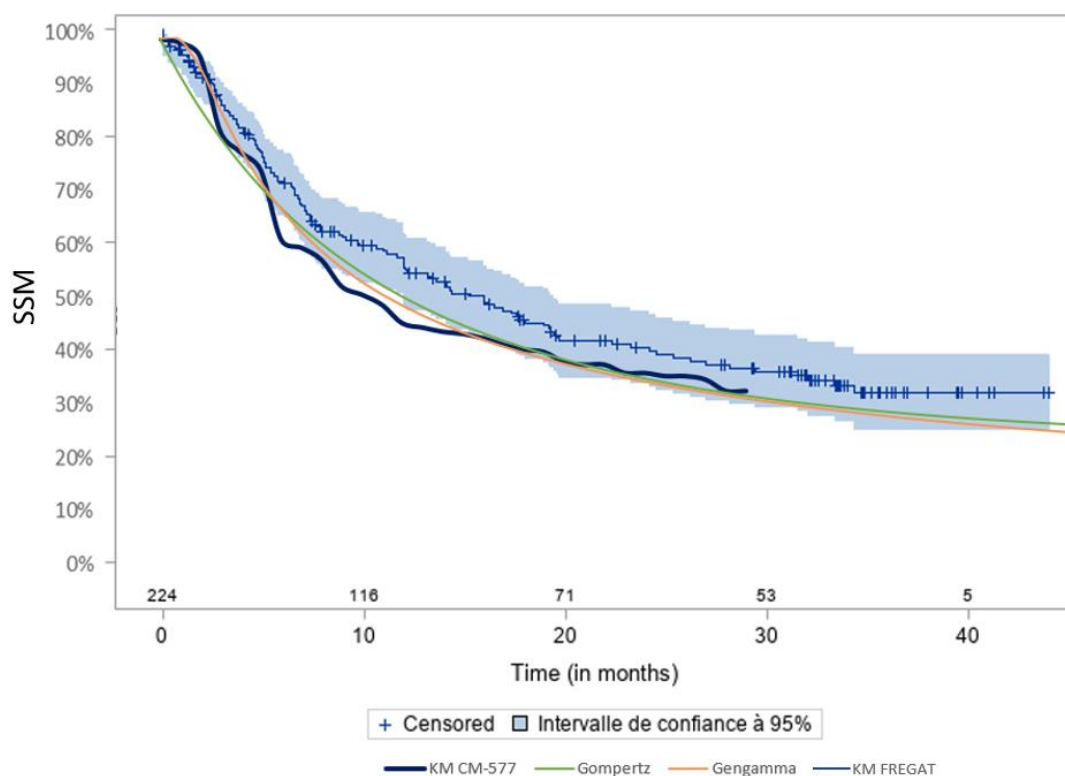


Tableau 20 : SSM extrapolée et observée dans le bras surveillance de l'essai CheckMate-577 versus SSM de l'étude FREGAT

	6 mois	1 an	2 ans	3 ans	Médiane
SSM selon distribution gamma-généralisée	68%	49%	34%	27%	12 mois
SSM de FREGAT	70%	54%	40%	31%	15 mois IC95% : 12- 19

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

La distribution Gompertz dont la qualité de l'ajustement aux résultats de l'essai CheckMate-577 était comparable à celle de la fonction gamma-généralisée aboutit à des résultats de SSM (et de TJR) plus optimistes et donc plus en accord avec la SSM de l'étude FREGAT. L'ajustement de cette distribution sur le TJR de l'essai a fait l'objet d'une analyse en scénario.

Toutefois, cette distribution ne conduit pas non plus à des résultats identiques à ceux observés dans l'étude FREGAT.

Les résultats de SG du bras surveillance issus du modèle de Markov à 4 états simplifié ont pu faire l'objet d'une validation externe : les résultats du modèle ont été comparés à ceux rapportés dans l'étude FREGAT ainsi qu'à titre indicatif aux taux de survie des études *Kukar et al. 2015* et *Alnaji et al. 2016*.

Les études *Kukar et al. 2015* et *Alnaji et al. 2016* sont deux études monocentriques conduites au Roswell Park Cancer Institute de Buffalo aux Etats-Unis. Bien que présentant des limites de transposabilité à la population de patient couverte par l'essai CheckMate-577 ce sont à ce jour les deux seules sources de données externes (en plus de l'étude FREGAT) permettant d'évaluer l'efficacité de la RCT néoadjuvante précédant la résection de la tumeur chez des patients atteints de cancers de l'œsophage selon la présence ou non de la maladie résiduelle sur la pièce d'exérèse.

- L'étude de *Kukar et al. 2015* est une étude rétrospective menée à partir d'une revue des dossiers médicaux portant sur les patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage traités entre janvier 2005 et décembre 2012 par RCT néoadjuvante suivie d'une résection. Plusieurs critères de l'étude compromettent sa transposabilité à l'indication évaluée : il s'agit d'une étude monocentrique aux Etats-Unis portant uniquement sur des adénocarcinomes de l'œsophage traités entre 2005 et 2012. De plus, les patients pouvaient recevoir de la RCT après la résection. Enfin, 75% des patients étaient ECOG 0 versus 58% dans l'essai CM-577 et environ 50% dans IKNL.
- L'étude d'*Alnaji et al. 2016* est une étude rétrospective à partir d'une revue des dossiers médicaux portant sur des patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique et traités par RCT néoadjuvante et œsophagectomie entre 2004 et 2014. Similairement à l'étude précédente, la transposabilité de ces résultats à l'indication actuelle est limitée du fait d'une période d'étude plus ancienne (2004 – 2014), de l'inclusion d'adénocarcinomes uniquement, d'un recours à la chimiothérapie adjuvante pour 23,4% des patients et la présence de patients avec une tumeur de stade IB.

Concernant les caractéristiques des patients versus ceux de l'essai CheckMate-577, les patients de l'étude *Kukar et al. 2015* sont en meilleur état de santé (75% d'ECOG 0) que les patients simulés dans le modèle (58% d'ECOG 0). Les patients de l'étude *Alnaji et al. 2016* sont en partie des patients de stade IB versus des patients de stades II et III dans l'essai CM-577 ce qui complique la transposabilité des taux de survie à la survie modélisée du modèle.

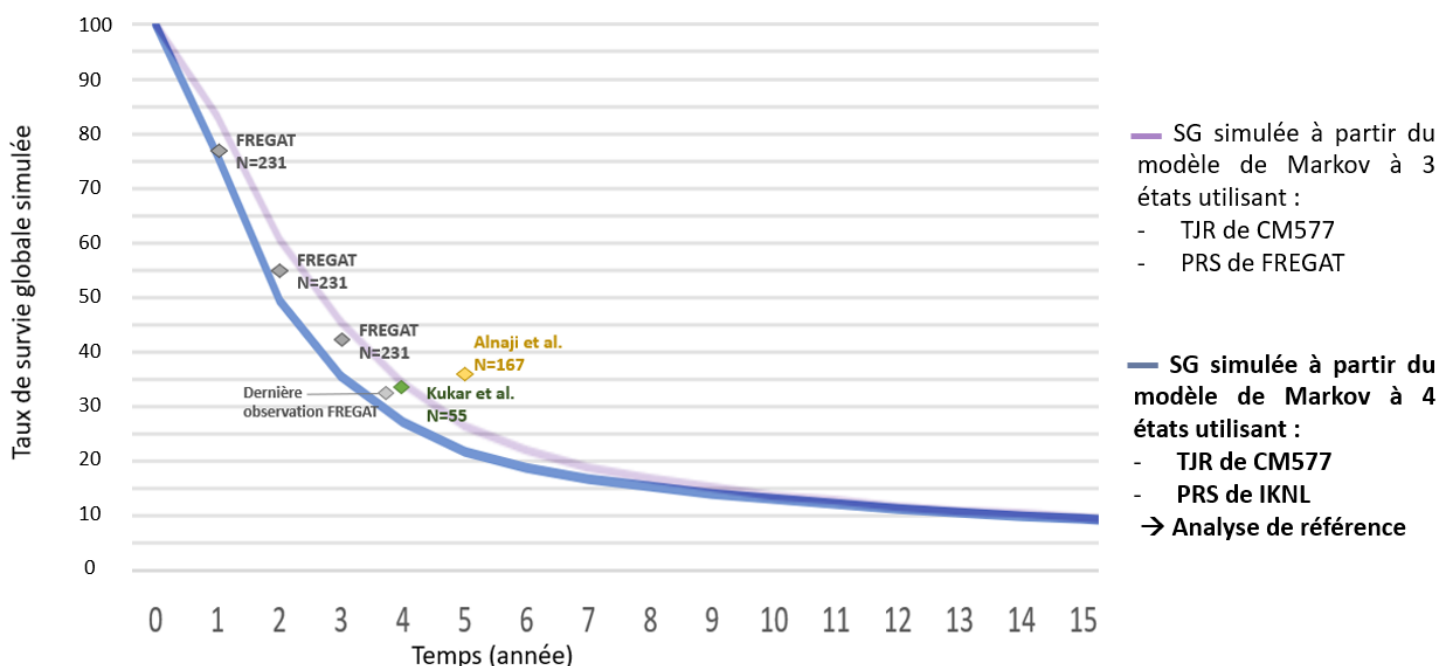
Enfin, ces deux études ont uniquement inclus des patients atteints d'adénocarcinomes alors que 29% des patients dans l'essai CheckMate-577 avait un carcinome épidermoïde. Cependant, d'après la littérature, les patients avec un carcinome épidermoïde ont un plus mauvais pronostic à long terme que les patients atteints d'un adénocarcinome, notamment à cause du surrisque de second cancer xlix .

La conséquence de l'inclusion de ces populations au pronostic plus favorable dans *Kukar et al.* et *Alnaji et al.* fait que les proportions de patients encore en vie à long terme sont un peu supérieures à celles de l'indication étudiée. Elles sont donc présentées à titre indicatif et à interpréter avec précaution. La discussion sur la validité des extrapolations du modèle doit se faire en priorité par rapport à l'étude FREGAT, qui correspond à l'indication étudiée et à la pratique en France.

Par ailleurs, les survies simulées par l'analyse de référence et par un scénario sont mises en regard avec les proportions de patients encore en vie à partir des sources externes à savoir *Kukar et al. 2015*, *Alnaji et al. 2016* et FREGAT. Ces éléments sont présentés dans la figure ci-dessous. La survie modélisée basée sur une structure à 4 états et les données de SPR provenant d'IKNL est cohérente avec les proportions de patients encore en vie dans l'étude FREGAT (avec une sous-estimation à trois ans).

La survie simulée par l'analyse en scénario utilisant les données de SPR provenant de FREGAT a tendance à surestimer les proportions de patients encore en vie. Par ailleurs, ce scénario utilise une structure à 3 états et ne permet d'intégrer la différenciation selon le type de récurrence.

Figure 16. Validation externe de la SG modélisée dans l'analyse de référence et d'un scénario pour le bras surveillance par rapport à l'étude FREGAT et aux études Kukar et al. 2015 et Alnaji et al. 2016



VII. PRESENTATION DES ANALYSES EN SCENARIO

A. HORIZON TEMPOREL

Dans l'analyse de référence, l'horizon temporel de la simulation est de 15 ans. Des horizons temporels alternatifs de 10 ans (**Scénario 1.A**) et de 20 ans (**Scénario 1.B**) permettent pour le premier de limiter l'incertitude liée à l'extrapolation à long terme des résultats de la simulation, et pour le second de capturer l'ensemble de l'impact des traitements sur la maladie.

B. TAUX D'ACTUALISATION

Dans l'analyse de référence, le taux d'actualisation des résultats de santé et des coûts est de 2,5 %. Comme recommandé par la HAS, des taux d'actualisation alternatifs de 0 % (**Scénario 2.A**) et de 4,5 % (**Scénario 2.B**) ont été évalués dans les analyses en scénario.

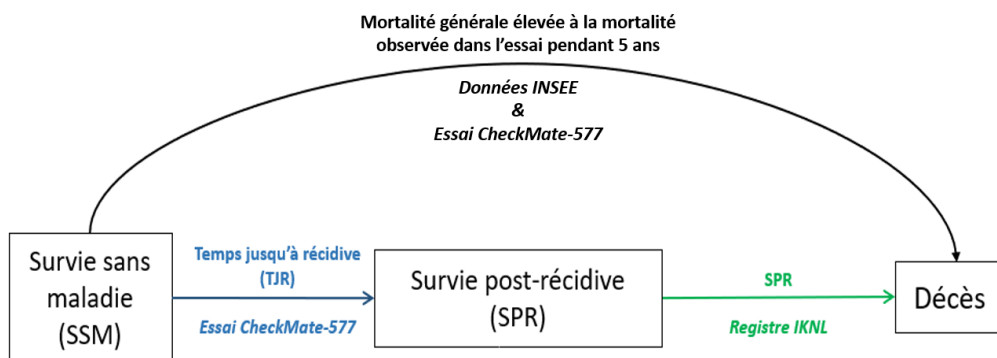
C. STRUCTURE DU MODELE

Dans l'analyse de référence, un modèle de Markov à 4 états simplifié comportant les états de santé suivants : SSM ; SPR locorégionale ; SPR distante et Décès a été utilisé.

Dans le **Scénario 3**, un modèle de Markov à 3 états (SSM, SPR et décès) est utilisé, sans distinction du type de récurrence et des résultats spécifiques associés. La mortalité post-récurrence est déterminée, comme pour l'analyse de référence, à partir de la SPR observée au sein du registre néerlandais IKNL. Ce scénario permet de mesurer l'impact du non-ajustement de la SPR sur la distribution du type de récurrence observée dans l'essai CheckMate-577.

En l'absence de distinction du type de récurrence, une utilité post-récurrence moyenne, obtenue à partir des données de l'essai CheckMate-577, est utilisée dans le modèle. La structure du modèle utilisée dans le **Scénario 3** est présentée ci-dessous.

Figure 17. Structure du modèle de Markov à 3 états : Scénario 3



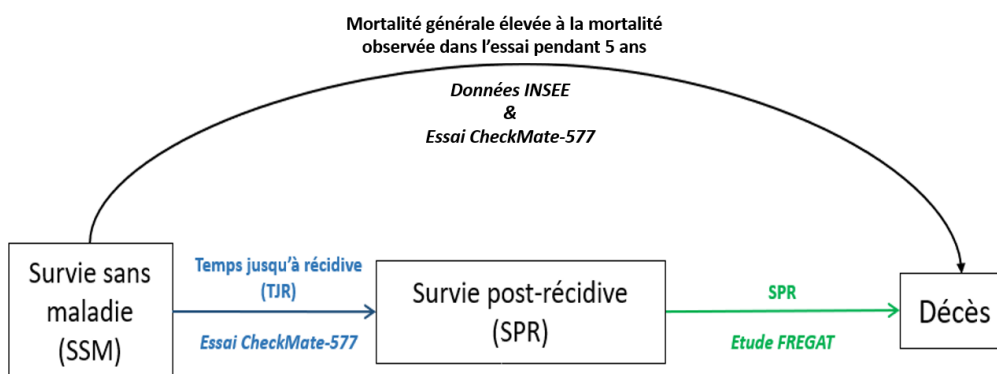
D. STRUCTURE DU MODELE ET SOURCE ALTERNATIVE POUR RENSEIGNER LA SPR

Dans ce **Scénario 4**, un modèle de Markov à 3 états (SSM, SPR et décès) est utilisé, sans distinction du type de récurrence et des résultats spécifiques associés. La mortalité post-récurrence est déterminée à partir de la SPR observée au sein de l'étude FREGAT. Ce scénario permet de mesurer l'impact de la prise en compte d'une mortalité post-récurrence observée dans la pratique française pour les patients d'intérêt sur les résultats.

En l'absence de distinction du type de récurrence, une utilité post-récurrence moyenne, obtenue à partir des données de l'essai CheckMate-577, est utilisée dans le modèle.

De plus, pour rester cohérence avec la source de donnée utilisée pour renseigner la SPR, la distribution des types de traitement ultérieurs est issue des données de l'étude FREGAT. La structure du modèle utilisée dans le **Scénario 4** est présentée ci-dessous.

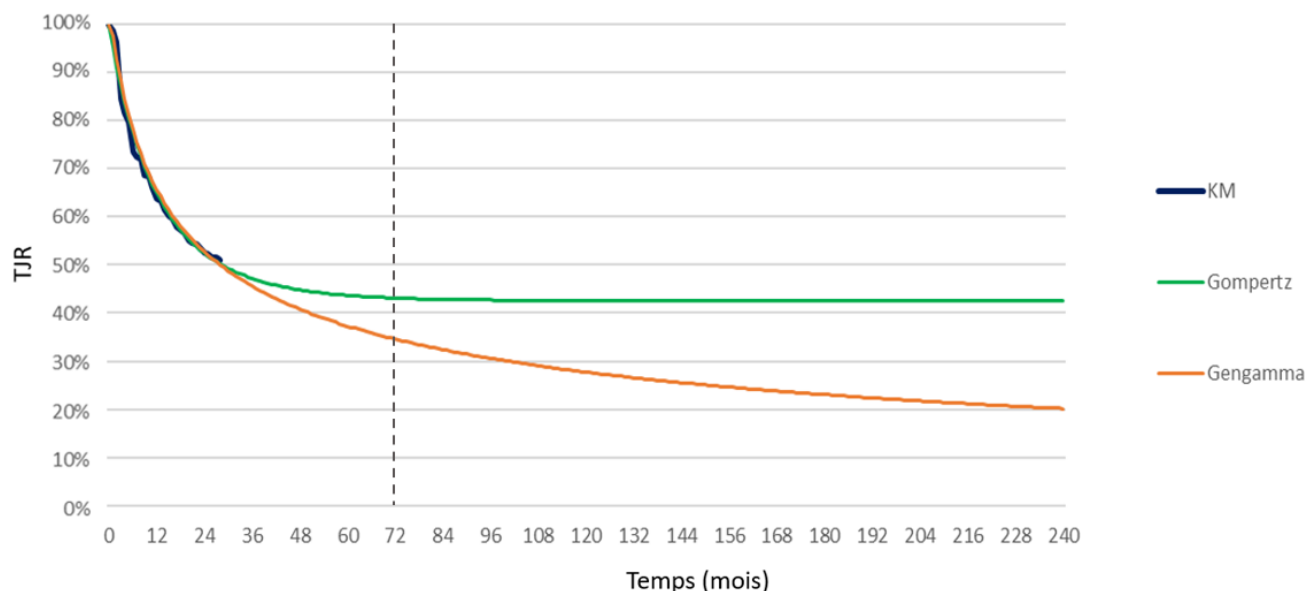
Figure 18. Structure du modèle de Markov à 3 états : Scénario 4



E. METHODE D'EXTRAPOLATION ALTERNATIVE POUR LE TJR

Les modèles les mieux ajustés aux données de l'essai CheckMate-577 sur la base de la vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques entre les deux stratégies thérapeutiques, de l'évaluation de la qualité de l'ajustement des distributions paramétriques aux courbes de Kaplan-Meier par l'intermédiaire de critères d'information, de l'inspection visuelle de l'ajustement aux données de l'essai et selon la plausibilité clinique de l'extrapolation correspondaient aux distributions gamma-généralisée et Gompertz, tant pour nivolumab que pour la surveillance, avec apparition d'un plateau pour la distribution Gompertz à partir de 72 mois après quoi les risques de récurrence devenaient infimes. Ces deux extrapolations sont présentées dans la figure ci-dessous.

Figure 19. Extrapolation à 20 ans du TJR des patients inclus dans le bras nivolumab de l'essai CheckMate-577



Dans l'analyse de référence, la distribution gamma-généralisée a été retenue pour la modélisation de du TJR des bras nivolumab et surveillance. Cette fonction d'extrapolation tient compte d'un risque de récurrence toujours présent au-delà de 6 ans.

Dans l'analyse en **Scénario 5**, la distribution retenue pour la modélisation du TJR des bras nivolumab et surveillance est celle de Gompertz, distribution jugée plus optimiste que l'analyse de référence prenant en compte une situation de pseudo-guérison pour les patients n'ayant pas récidivé dans les 72 mois.

F. TOLERANCE

Dans l'analyse de référence, tous les EI liés au traitement survenus avec une incidence d'au moins 1% dans le bras nivolumab au cours de l'essai CheckMate-577 ont été pris en compte.

Dans cette analyse en **Scénario 6**, tous les EI survenus (EI de type toutes causes confondues) avec une incidence d'au moins 5% dans le bras nivolumab et surveillance survenue au cours de l'essai CheckMate-577 ont été considérés. Au total, 34 EI ont été pris en compte dans cette analyse en scénario.

G. PRISE EN COMPTE DE LA QUALITE DE VIE

Dans l'analyse de référence, la qualité de vie des patients a été estimée à partir des scores d'utilité obtenus dans l'essai clinique pivot CheckMate-577 et est considérée comme constante au cours du temps dans les différents états de santé. Les scores d'utilités utilisés ne prennent pas en compte l'impact de l'âge sur la qualité de vie des patients.

Dans ce **Scénario 7**, un décrétement a été appliqué en fonction de l'âge des patients et obtenus à partir des valeurs d'utilité rapportées par tranche d'âge dans Szende et al. 1 .

VIII. PRESENTATION DES RESULTATS DE L'ANALYSE

A. RESULTAT DE L'ANALYSE DE REFERENCE

I. RESULTATS CLINIQUE ET DE QUALITE DE VIE

Les résultats de santé actualisés du modèle sont présentés dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** en AVG ainsi qu'en QALY dans les états SSM, SPR, SPR locorégionale et SPR distante pour chaque comparateur.

En moyenne sur un horizon temporel de 15 ans après actualisation, la survie moyenne des patients adultes atteints de CO ou de la JOG présentant des traces de maladie résiduelle après une RCT néoadjuvante et une résection complète de la tumeur traités par nivolumab en monothérapie adjuvante est de 4,75 années, correspondant à 3,86 années ajustées sur la qualité de vie tandis que la survie moyenne des patients dans le bras surveillance est de 3,56 années, correspondant à 2,88 QALY. Les patients traités par nivolumab bénéficient d'un gain de 1,19 (+34%) années de vie, et de 0,98 (+34%) QALY par rapport aux patients sous la stratégie surveillance pour lesquels les gains d'années de vie et de QALY sont inférieurs.

Cela est principalement dû à une augmentation du temps passé dans l'état SSM de 1,28 année (+44%) ainsi qu'à une diminution du temps dans les états SPR de 0,09 année (-13%) par rapport à la surveillance. La qualité de vie dans l'état SSM est ainsi améliorée (+44%).

Tableau 21 : Résultats de santé désagrégés moyens par patient et par traitement

Résultats	Nivolumab	Surveillance	Différentiel Nivolumab/Surveillance
AVG			
Etat SSM	4,16	2,88	1,28 (44,4%)
Etats SPR	0,59	0,68	-0,09 (-13,1%)
<i>SPR locorégionale</i>	0,18	0,20	-0,03 (-13,1%)
<i>SPR distante</i>	0,41	0,48	-0,06 (-13,1%)
Total AVG	4,75	3,56	1,19 (33,5%)
QALY			
Etat SSM	3,43	2,38	1,05 (43,9%)
Etats SPR	0,43	0,50	-0,07 (-13,1%)
<i>SPR locorégionale</i>	0,13	0,15	-0,02 (-13,1%)
<i>SPR distante</i>	0,30	0,35	-0,05 (-13,1%)
Total QALY	3,86	2,88	0,98 (34,1%)

II. RESULTATS SUR LES COUTS

Les résultats désagrégés (i.e décomposés par poste) des coûts actualisés du modèle sont présentés dans le Tableau 22 par traitement.

En considérant le périmètre de coût défini dans l'analyse de référence ainsi que l'horizon temporel établi à 15 ans du modèle, les coûts associés à la prise en charge actuelle des patients adultes atteints de CO ou de la JOG présentant des traces de maladie résiduelle après une RCT néoadjuvante s'élèvent à 17 771 € par patients. Les coûts associés à la prise en charge de ces mêmes patients traités par nivolumab en monothérapie adjuvante correspondent à un surcoût de 48 634 € (+274%) par patient. Ce surcoût est principalement dû aux coûts d'acquisition et d'administration de nivolumab, ce dernier représentant 72% des dépenses. On peut noter que le coût des traitements est nul pour les patients sous surveillance en raison de l'absence d'administration de traitement actif. Néanmoins, le coût des consultations médicales liés au suivi et à la surveillance de ces patients est intégré dans les postes : coût de suivi sans récurrence et coût de suivi post-récurrence. Enfin, le poste : « Coûts de transport » n'est pas détaillé dans les résultats de l'analyse car ce dernier est pris en compte dans les différents postes de coûts majeurs présentés.

En revanche, nivolumab en monothérapie adjuvante entraîne une diminution des postes de coûts suivants :

- Coûts des traitements ultérieurs par rapport à la surveillance ;
- Coûts des soins de fin de vie par rapport à la surveillance.

Tableau 22 : Résultats de coûts désagrégés moyens par patient et par traitement

Poste de coût	Surveillance (€)	Nivolumab (€)	Différentiel Nivolumab/Surveillance
Coût d'acquisition et d'administration des traitements médicamenteux	0,00 €	47 494,56 €	47 494,56 € (N/A)
Coût des EI	0,00 €	348,76 €	348,76 € (N/A)
Coût de suivi SSM	6 202,10 €	8 403,55 €	2 201,45 € (+35,5%)
Coût de suivi SPR	1 206,05 €	1 577,87 €	371,82 € (+30,8%)
Coût des traitements ultérieurs	5 720,10 €	4 309,08 €	-1 411,02 € (-24,7%)
Coût de fin de vie	4 642,57 €	4 271,45 €	-371,12 € (-8,0%)
COÛT TOTAL	17 770,81 €	66 405,27 €	48 634,46 € (+273,7%)

III. RESULTATS D'EFFICIENCE

Les résultats actualisés de l'analyse coût-résultat pour l'analyse de référence sont présentés dans le Tableau 23.

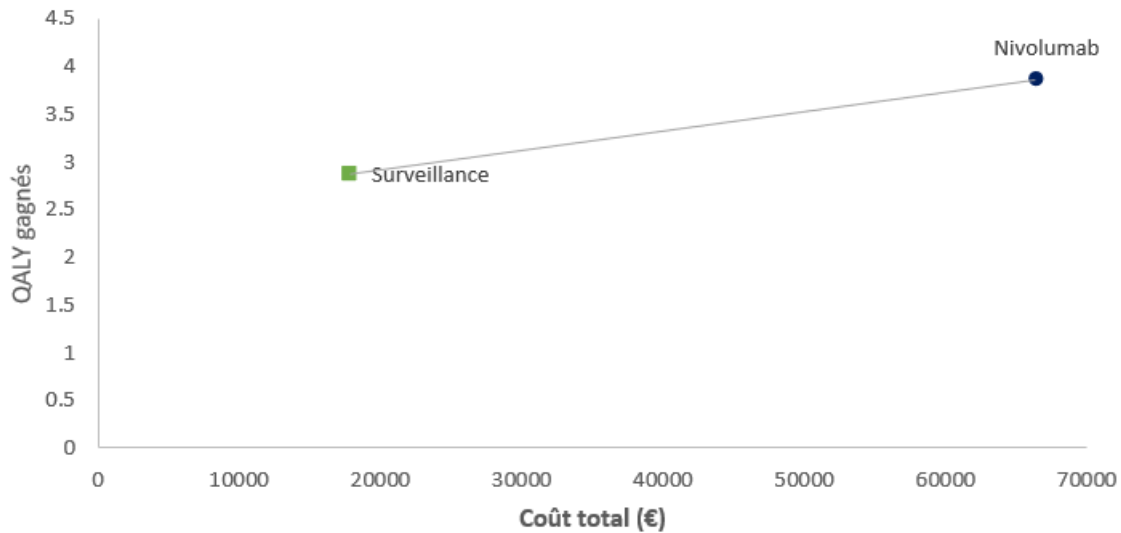
L'analyse de référence produit un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) de 40 797 €/AVG et de 49 572 €/QALY de nivolumab versus surveillance.

La Figure 20 présente les interventions et la frontière d'efficacité sur le plan coût-utilité. Nivolumab apparaît comme une intervention plus coûteuse et plus efficace que la stratégie surveillance.

Tableau 23 : Résultats actualisés de l'analyse coût-résultat (analyse de référence)

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

Figure 20. Frontière d'efficacité de l'analyse coût-utilité (€/QALY)



B. EXPLORATION DE L'INCERTITUDE

I. ANALYSES DE SENSIBILITE DETERMINISTE

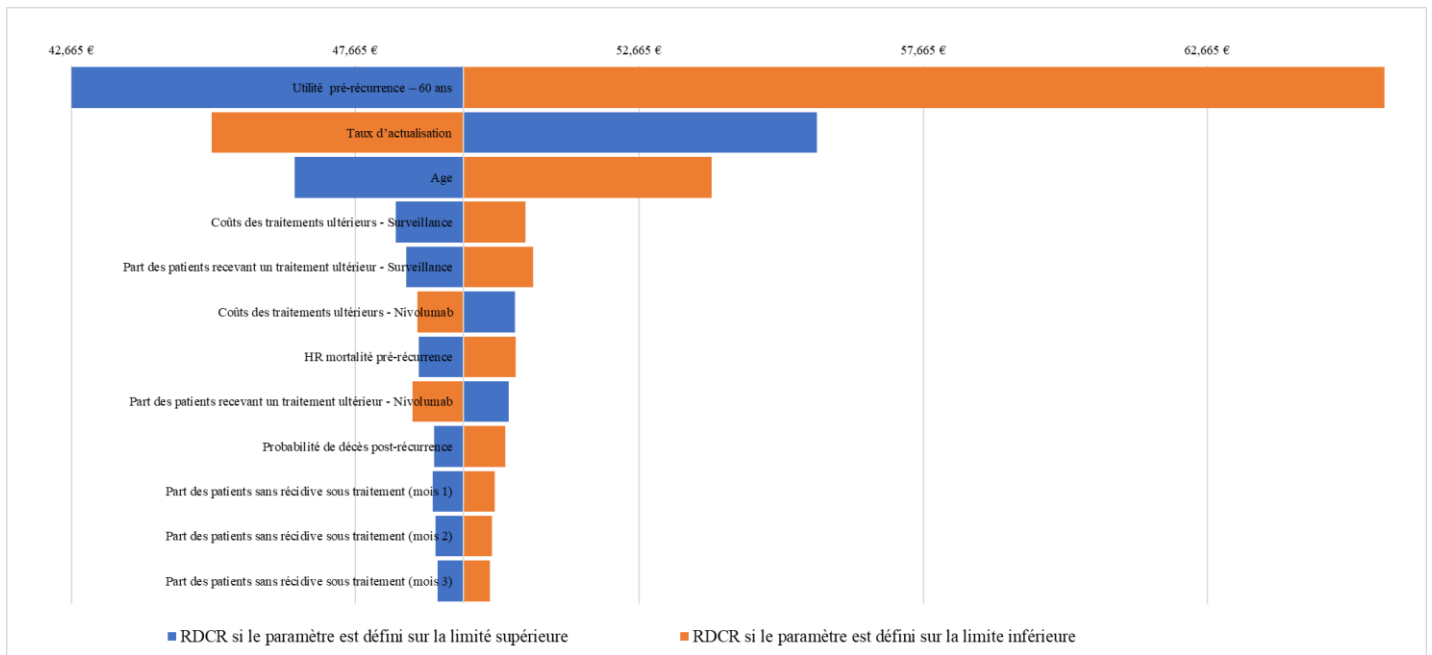
Les résultats des analyses de sensibilité déterministes pour l'analyse de référence sont présentés dans le Tableau 24 et la Figure 21 suivante.

L'analyse a été réalisée en évaluant l'impact de la variation de chacun des paramètres de l'analyse (varié un à un) sur le RDCR de nivolumab par rapport à la surveillance. Afin d'améliorer la lisibilité, dans les représentations ci-dessous, seuls les paramètres impactant le plus le RDCR sont présentés.

Tableau 24 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les 10 variables du modèle impactant le plus le RDCR

Paramètre	RDCR associé à la		RDCR associé à la		% Variation du RDCR	
	Moyenne	IC95%	Borne basse (€)	Borne haute (€)	Min (%)	Max (%)
Score d'utilité pré-récidive	0,84	0,65 - 0,96	65 780 €	42 665 €	33%	-14%
Taux d'actualisation	0,03	0,01 - 0,05	45 136 €	55 793 €	-9%	13%
Age	60,5	66,6 - 54,5	53 942 €	46 596 €	9%	-6%
Coûts des traitements ultérieurs - Surveillance	7 178 €	5 840 € - 8 651 €	50 659 €	48 375 €	2%	-3%
Part des patients recevant un traitement ultérieur - Surveillance	0,74	0,59 - 0,87	50 790 €	48 557 €	3%	-2%
Coûts des traitements ultérieurs - Nivolumab	6 206 €	5 049 € - 7 480 €	48 753 €	50 474 €	-2%	2%
HR mortalité pré-récidive	1,24	1,37 - 1,12	50 485 €	48 779 €	2%	-2%
Part des patients recevant un traitement ultérieur - Nivolumab	0,70	0,56 - 0,83	48 671 €	50 362 €	-2%	2%
Probabilité de décès post-récidive	0,10	0,08 - 0,12	50 304 €	49 047 €	2%	-1%
Part des patients sans récurrence sous traitement (mois 1)	0,93	1,02 - 0,84	50 120 €	49 024 €	1%	-1%

Figure 21. Diagramme en tournade de l'analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres impactant le plus le RDCR



Ces résultats confirment la robustesse des résultats de l'analyse et le caractère coût-efficace de nivolumab pour un RDCR compris entre 43 000 et 66 000 €/QALY, les paramètres testés ont ainsi une influence faible sur le RCDR, inférieure à 20%.

Les paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats sont le score d'utilité dans l'état pré-récidive et le taux d'actualisation des résultats de santé.

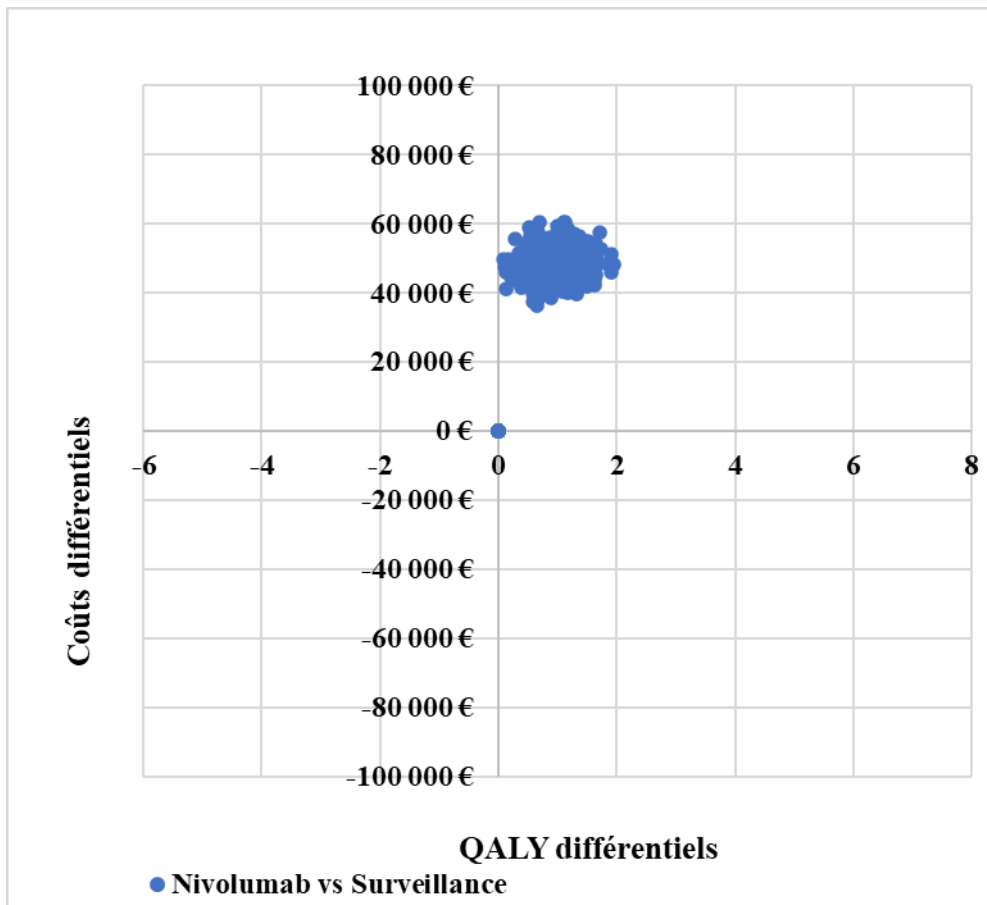
II. ANALYSES DE SENSIBILITE PROBABILISTE

Les résultats des analyses de sensibilité probabiliste sont présentés dans la Figure 22.

A l'issue des 1 000 simulations de Monte Carlo, l'analyse de sensibilité probabiliste produit un résultat très proche de celui de l'analyse de référence (53 682 €/QALY versus 49 572 €/QALY respectivement).

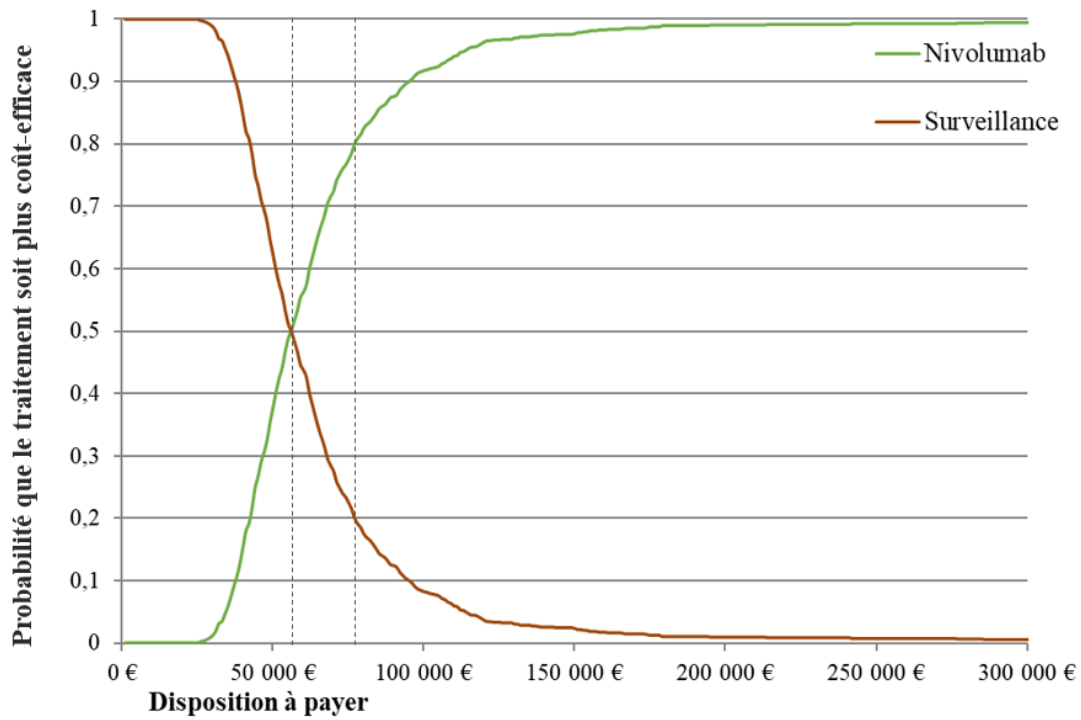
Les résultats de la comparaison de nivolumab à la surveillance sont tous situés dans le cadran Nord-Est du plan coût-efficacité signifiant que nivolumab est à la fois plus cher et plus efficace que son comparateur surveillance dans 100% des simulations.

Figure 22. Nuage de points des coûts par QALY de nivolumab versus surveillance dans l'analyse de sensibilité probabiliste



La courbe d'acceptabilité, présentée ci-dessous (Figure 23) représente graphiquement la probabilité que nivolumab soit une stratégie coût-efficace en comparaison de la stratégie surveillance, pour différents seuils de propension à payer. Ainsi d'après la courbe d'acceptabilité nivolumab est coût-efficace dans 50% des cas pour une propension à payer de 55 000 €/QALY et dans 80% des cas pour une propension à payer de 75 000 €/QALY.

Figure 23. Courbe d'acceptabilité de l'efficace de nivolumab versus surveillance



III. ANALYSES EN SCENARIO

Les résultats des analyses en scénario explorant l'impact des choix structurant, hypothèses et choix de modélisation sont présentés dans le Tableau 25 ci-dessous.

Tableau 25 : Résultats synthétiques des analyses en scénario et variation du RDCR par rapport à l'analyse de référence

Intervention	Coût total	QALY	RDCR (€/QALY)	RDCR : Variation absolue	RDCR : Variation proportionnelle
Analyse de référence			49 571,96 €		
Scénario 1.A : Horizon temporel de 10 ans					
Surveillance	17 031 €	2,54	-	-	-
Nivolumab	65 167 €	3,31	62 508,60 €/QALY <i>versus surveillance</i>	12 936,64	26,1%
Scénario 1.B : Horizon temporel de 20 ans					
Surveillance	18 213 €	3,10	-	-	-
Nivolumab	67 112 €	4,21	43 946,49 €/QALY <i>versus surveillance</i>	-5 625,48	-11,3%
Scénario 2.A : Taux d'actualisation de 0%					
Surveillance	18 679 €	3,17	-	-	-
Nivolumab	67 720 €	4,32	42 646,88 €/QALY <i>versus surveillance</i>	-6 925,09	-14,0%
Scénario 2.B : Taux d'actualisation de 4,5%					
Surveillance	17 154 €	2,69	-	-	-
Nivolumab	65 525 €	3,56	55 490,33 €/QALY <i>versus surveillance</i>	5 918,37	11,9%
Scénario 3 : Structure de Markov à 3 états – Modélisation des données post-récidive à partir de IKNL					
Surveillance	17 586 €	2,80	-	-	-
Nivolumab	66 678 €	3,79	49 513,03 €/QALY <i>versus surveillance</i>	-58,93	-0,1%
Scénario 4 : Structure de Markov à 3 états – Modélisation des données post-récidive à partir de FREGAT					
Surveillance	17 076 €	3,23	-	-	-
Nivolumab	66 604 €	4,16	53 017,50 €/QALY <i>versus surveillance</i>	3 445,53	7,0%
Scénario 5 : Modélisation du TJR par une fonction d'extrapolation de Gompertz (pseudo-guérison au-delà de 6 ans)					
Surveillance	17 329 €	3,31	-	-	-
Nivolumab	65 239 €	4,53	39 081,63 €/QALY <i>versus surveillance</i>	-10 490,33	-21,2%
Scénario 6 : Prise en compte des EI toutes causes chez au moins 5% des patients dans les deux bras de traitements					
Surveillance	18 088 €	2,87	-	-	-
Nivolumab	66 522 €	3,87	48 078,10 €/QALY <i>versus surveillance</i>	-1 493,86	-3,0%
Scénario 7 : Décroissance des scores d'utilité au cours du temps					
Surveillance	17 771 €	2,83	-	-	-
Nivolumab	66 405 €	3,77	51 408,87 €/QALY <i>versus surveillance</i>	1 836,90	3,7%

Les analyses basées sur un horizon temporel plus court (**Scénario 1.A**) et plus long (**Scénario 1.B**) confirment la logique des résultats dérivés de l'analyse de référence avec d'une part, une concentration des coûts du bras nivolumab la première année et d'autre part un étalement des bénéfices du traitement dans le temps avec une augmentation importante des QALY à long terme. Ainsi, à 10 ans, les coûts générés sont comparables à ceux de l'analyse de référence (-2 et -4% respectivement pour les bras nivolumab et surveillance), tandis que les résultats sont diminués de 8 à 10%, entraînant une augmentation du RDCR de l'ordre de 26%.

À 20 ans, les coûts restent également similaires (+1%) à l'analyse de référence et les résultats sont améliorés de 12 à 14% donnant une diminution du RDCR d'environ 11%.

Ce constat est confirmé par les résultats sans actualisation (**Scénario 2.A**) et ceux avec un taux d'actualisation annuel élevé à 4,5% (**Scénario 2.B**).

En effet, l'analyse sans actualisation aboutit à une augmentation des QALY et celle avec un taux plus élevé à leur diminution, tandis que les coûts étaient moins affectés.

Ainsi, en l'absence d'actualisation, le RDCR de nivolumab était de 42 647 €/QALY, soit une diminution de 14% par rapport à l'analyse de référence et dans l'analyse avec un taux d'actualisation annuel de 4,5%, le RDCR était de 55 490 €/QALY (+12%).

Une structure à 4 états simplifiée est retenue dans l'analyse de référence afin de distinguer la survie et les QALY associés aux différents types de récurrence observés pour les différents bras de traitement modélisés. Ce choix méthodologique nécessitait la distinction de la SPR en fonction du type de récurrence. La seule source de donnée disponible et assez puissante pour conduire une telle modélisation était l'analyse du registre néerlandais IKNL. L'analyse de la validité externe des résultats de SG générés par le modèle (selon les paramètres de l'analyse de référence) a révélé que l'approche retenue aboutissait à des résultats cohérents mais légèrement plus pessimistes que dans l'étude FREGAT. La sévérité et la prise en charge des patients du registre IKNL pourraient expliquer cette différence (SPR plus courte que l'étude FREGAT).

Les analyses en **Scénario 3 et 4** ont été réalisées afin d'apprécier l'impact de la mise en œuvre d'une structure plus simple à 3 états en conservant la source de données IKNL pour la modélisation de la SPR (**Scénario 3**), et en appliquant la SPR plus favorable de FREGAT (**Scénario 4**).

Les résultats du **Scénario 3** indiquent que la structure à 3 états aboutit à un RDCR de 49 513 €/QALY (-0,1% par rapport à l'analyse de référence). L'impact sur les coûts du bras surveillance et ceux du bras nivolumab reste faible (-0,8% versus +0,8% respectivement) tandis que l'impact sur la survie et les QALY générés (+1 et +3% par rapport à l'analyse de référence) est cependant plus élevé.

Les résultats obtenus dans l'analyse en **Scénario 4** basée sur l'application de la SPR issue de FREGAT donnent des QALY plus élevés que dans l'analyse de référence. Le RDCR augmente pour atteindre la valeur de 53 018 €/QALY (+7%), proche de celui de l'analyse de référence et du **Scénario 3**.

Par rapport à la fonction gamma-généralisée retenue en analyse de référence, la distribution de Gompertz modélisait un semi-plateau à partir de 72 mois, illustrant une situation de quasi-guérison dans laquelle les patients n'ayant pas récidivés dans ce délai auraient des risques infimes de progresser au-delà.

La récurrence étant le principal déterminant de la mortalité, cette analyse aboutit à une augmentation significative des résultats dans les deux bras (+14% et +15% de survie et de QALY dans le bras surveillance et +16% et +17% dans le bras nivolumab), tandis que les coûts diminuaient légèrement (-2% et -2% dans les bras nivolumab et surveillance, respectivement) du fait du maintien des patients dont le suivi est allégé au-delà de 5 ans sans récurrence.

Cette analyse en **Scénario 5** permet ainsi d'estimer le RDCR de nivolumab à 39 081 €/QALY soit une diminution de 21% par rapport à l'analyse de référence.

La prise en compte des EI a fait l'objet d'une attention particulière dans le cadre de l'analyse de référence (prise en compte de 34 EI lié au traitement, imputés à nivolumab exclusivement, coûts des EI de grade 1-2, désutilités spécifiques pour les EI de grade 3-4).

Les résultats de l'analyse n'étaient pas sensibles à la manière dont été pris en compte les EI comme le montrent les résultats du **Scénario 6**. Ce scénario modélise les EI tous grades survenus chez au moins 5% des patients dans les bras nivolumab et surveillance issus de l'essai CheckMate-577 et génère un RDCR de 48 078 €/QALY (-3%).

Enfin, le **Scénario 7** a démontré le peu d'impact de la prise en compte d'une décroissance des scores d'utilités au cours du temps associé à l'âge dans l'analyse. Ce scénario génère un RDCR de 51 409 €/QALY (+4% par rapport à l'analyse de référence).

IX. DISCUSSION ET CONCLUSION

Chez les patients adultes atteints de CO ou de la JOG présentant des traces de maladie résiduelle après une RCT néoadjuvante et une résection complète de la tumeur, le risque de récurrence est particulièrement élevé dans un contexte où aucune alternative à la surveillance n'est disponible.

Majoritairement distantes, ces récurrences entraînent les patients vers une prise en charge lourde et un pronostic vital engagé à court terme. Dans cette thèse, une analyse de l'efficacité de nivolumab en monothérapie adjuvante est réalisée à partir d'un essai clinique pivot de phase III et d'une modélisation robuste. Ainsi, en analyse de référence, nivolumab présente un RDCR de 49 572 €/QALY par rapport à la stratégie surveillance qui est son comparateur dans l'essai CheckMate-577 et qui composent tous deux la frontière d'efficacité.

Ce résultat déterministe est confirmé par l'analyse de sensibilité probabiliste dont le résultat très similaire (53 682 €/QALY) illustre l'incertitude limitée entourant les paramètres de l'évaluation de l'efficacité. De même, les analyses de sensibilité déterministes montrent que l'ensemble des paramètres testés ont une influence faible sur le RDCR, avec une variation du RDCR d'environ 30% au maximum pour le paramètre impactant le plus le RDCR.

Par ailleurs, les analyses en scénario montrent une augmentation maximale de 26% du RDCR de nivolumab dans le cas d'une censure de l'horizon temporel à 10 ans (**Scénario 1.A**).

Les autres analyses faisant le plus varier le RDCR sont celles basées l'utilisation d'un taux d'actualisation plus important (**Scénario 2.B**) en générant des augmentations mineures du RDCR de l'ordre de 12%, cela étant dû à la concentration des coûts d'acquisition de nivolumab la première année et à l'étalement des bénéfices du traitement dans le temps.

Enfin les résultats issus des scénarios utilisant une autre manière de prendre en compte les EI (**Scénario 6**), la structure du modèle (**Scénario 3**), la qualité de vie des patients (**Scénario 7**) et la source de données pour modéliser la survie post-récurrence (**Scénario 4**) témoignent de l'impact marginale de ces alternatives avec une augmentation de 10% du RDCR au maximum.

Une analyse en scénario montre qu'un choix très conservateur en matière d'extrapolation du TJR dans le modèle a été fait. L'utilisation d'une distribution paramétrique de type Gompertz dans le cadre d'une analyse en scénario a été proposée (**Scénario 5**). Cette fonction bien que validée par les critères d'information sur l'ajustement des courbes (AIC et BIC), par l'inspection visuelle des courbes d'extrapolation versus les courbes de KM de TJR de l'essai CheckMate-577 et davantage en accord avec la source retenue pour procéder à la validation externe (SSM de l'étude FREGAT) a cependant été écartée du fait de son caractère favorable à

nivolumab dans la mesure où elle modélisait une situation de pseudo-guérison pour les patients qui n'auraient pas récidivé dans les 6 ans pour les 2 bras de traitement. Un RDCR diminué de 21% résultait de ce scénario.

Au vu des différentes analyses effectuées et de l'exploration de l'incertitude, nivolumab semble être efficace dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un CO ou de la JOG ayant reçu une RCT néoadjuvante et présentant des traces de maladie résiduelle. En effet, le niveau de RDCR estimé paraît cohérent avec d'autres évaluations conduites au stade adjuvant (avis CEESP de KADCYLA du 12 mai 2020 [li](#)).

ABREVIATIONS ET ACRONYMES

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AIC	Critère d'information d'Akaike
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR	Amélioration du service médical rendu
AVG	Année de Vie Gagnée
BIC	Critère d'information Bayésien
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CEO	Carcinome épidermoïde de l'œsophage
CO	Cancer de l'œsophage
CT	Commission de la Transparence
DMC	Data Monitoring Committee
DP	Diagnostic Principal
DFS	Disease-Free Survival
EI	Evènement Indésirable
EIG	Evènement Indésirable Grave
EMA	European Medicines Agency
EME	Evaluation Médico-Economique
ENC	Echelle Nationale des Coûts
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard Ratio
IDE	Infirmière Diplômée d'Etat
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IPC	Indice de Prix à la Consommation
GHM	Groupe Homogène de Malade
GHS	Groupe Homogène de Séjour
JOG	Jonction Oeso-Gastrique
KM	Kaplan-Meier
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
LR	LocoRégionale
MTI	Médicament de Thérapie Innovante
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
QALY	Quality Adjusted Life-Year
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit

RCT	Radio-Chimiothérapie
RDCR	Ratio Différentiel Coût-Résultat
R0	Résection complète
SG	Survie Globale
SPR	Survie Post-Récidive
SSM	Survie Sans Maladie
TDM	Tomodensitométrie
TJR	Temps Jusqu'à la Récidive
TNCD	Thésaurus National de Cancérologie Digestive
TTD	Time to Treatment Discontinuation
ypT	Maladie résiduelle sur pièce d'exérèse

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- i LOI n° 2008-1330 du 17 décembre 2008 de financement de la sécurité sociale pour 2009.
- ii LOI n° 2012-1404 du 17 décembre 2012 de financement de la sécurité sociale pour 2013.
- iii Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé.
- iv Décision n°2022.0212/DC/SED/SEM du 23 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relative à l'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie déclenchant l'évaluation médico-économique des produits de santé revendiquant une ASMR ou une ASA de niveaux I, II ou III .
- v Lepen C, Lévy P. L'évaluation médico-économique - Concepts et méthodes. LGM Sciences.
- vi Casabianca et al., « A Cost-Effectiveness Analysis (CEA) of Adjuvant Nivolumab for Patients With Resected Esophageal Cancer (EC) or Gastroesophageal Junction Cancer (GEJC) in France ». Poster presentation. ISPOR Vienna 2022.
- vii Santé Publique France. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides: Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>.
- viii Cancer Research UK. Stomach cancer incidence statistics [Internet]. Cancer Research UK. 2015. Disponible sur: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/stomach-cancer/incidence>.
- ix Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. Gut. mars 2015;64(3):381-7.
- x Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D, ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. sept 2016;27(suppl 5):v50-7.
- xi HAS - INCa. Guide - Affection de longue durée. Cancer de l'oesophage. Septembre 2011 [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/ald_30_gm_k_oesophage_web.pdf.
- xii INCa. Les symptômes d'un cancer de l'oesophage - Cancers de l'oesophage [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancers-de-l-oesophage/Les-symptomes-d-un-cancer-de-l-oesophage>.
- xiii Santé Publique France. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Œsophage [Internet]. Disponible sur: [/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-aesophage](https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-aesophage).
- xiv Pape M, Vissers PAJ, Beerepoot L. Disease-free and overall survival in non-metastatic esophageal or gastroesophageal junctional cancer after treatment with curative intent: A nationwide European population based study. 20 janvier 2021.
- xv Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive (SNFGE). Cancer de l'oesophage 2016 [Internet]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/1-cancer-de-loesophage>.
- xvi Blum Murphy M, Xiao L, Patel VR, Maru DM, Correa AM, G Amlashi F, et al. Pathological complete response in patients with esophageal cancer after the trimodality approach: The association with baseline variables and survival-The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. Cancer. 1 nov 2017;123(21):4106-13.
- xvii Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy: first results of the CheckMate 577 study. N Engl J Med. 1 avr 2021;384(13):1191-203.
- xviii Piessen et al., « P-152 Real-World Data in Patients with Localized Esophageal and Gastro-Esophageal Junction Cancer Undergoing Surgery in France ». Poster presentation. ESMO-GI Barcelona 2022.
- xix HAS [Internet] - OPDIVO (nivolumab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982912/fr/opdivo-nivolumab .
- xx Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy: first results of the CheckMate 577 study. N Engl J Med. 1 avr 2021;384(13):1191-203.
- xxi Pape M, Vissers PAJ, Beerepoot L. Disease-free and overall survival in non-metastatic esophageal or gastroesophageal junctional cancer after treatment with curative intent: A nationwide European population based study. 1.
- xxii Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1499251/fr/choix-methodologiques-pour-l-evaluation-economique-a-la-has.
- xxiii Avis de Commission de Transparence de Opdivo®. 2 février 2022.
- xxiv Kukar M, Alnaji RM, Jabi F, Platz TA, Attwood K, Nava H, et al. Role of Repeat 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Examination in Predicting Pathologic Response Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Adenocarcinoma. JAMA Surg. juin 2015;150(6):555-62.

-
- xxv Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* sept 2015;16(9):1090-8.
- xxvi Williams C, Lewsey JD, Mackay DF, Briggs AH. Estimation of Survival Probabilities for Use in Cost-effectiveness Analyses: A Comparison of a Multi-state Modeling Survival Analysis Approach with Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling. *Med Decis Making.* mai 2017;37(4):427-39.
- xxvii Smare C, Lakhdari K, Doan J, Posnett J, Johal S. Evaluating Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling Approaches for Use in Cost-Effectiveness Analysis: Estimating and Comparing Survival Outcomes. *Pharmacoeconomics.* janv 2020;38(1):97-108.
- xxviii Phillippo, « NICE DSU Technical Support Document 18 ».
- xxix Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, Jahn B, Owens DK, Cohen DJ, et al. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. *Value Health.* oct 2012;15(6):812-20.
- xxx Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med Decis Making.* août 2013;33(6):743-54.
- xxxi Lou F, Sima CS, Adusumilli PS, Bains MS, Sarkaria IS, Rusch VW, et al. Esophageal cancer recurrence patterns and implications for surveillance. *J Thorac Oncol.* déc 2013;8(12):1558-62.
- xxxii Umezawa R, Jingu K, Matsushita H, Sugawara T, Kubozono M, Yamamoto T, et al. Long-term results of chemoradiotherapy for stage II-III thoracic esophageal cancer in a single institution after 2000 -with a focus on comparison of three protocols-. *BMC Cancer.* 27 oct 2015;15(1):813.
- xxxiii Alnaji RM, Du W, Gabriel E, Singla S, Attwood K, Nava H, et al. Pathologic Complete Response Is an Independent Predictor of Improved Survival Following Neoadjuvant Chemoradiation for Esophageal Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* sept 2016;20(9):1541-6.
- xxxiv Sun J-M, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 28 août 2021;398(10302):759-71.
- xxxv Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 3 juill 2021;398(10294):27-40.
- xxxvi INSEE - Indice des prix à la consommation [Internet]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001764069>.
- xxxvii Mickisch G, Gore M, Escudier B, Procopio G, Walzer S, Nuijten M. Costs of managing adverse events in the treatment of first-line metastatic renal cell carcinoma: bevacizumab in combination with interferon-alpha2a compared with sunitinib. *Br J Cancer.* 5 janv 2010;102(1):80-6.
- xxxviii TNB : Recherche par code [Internet]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index.php?p_site=AMELI.
- xxxix Tarifs des consultations : ce qui a changé au 1er mai 2017 [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/consultations/modifications-tarifs-consultations-mai-2017>.
- xl Données statistiques sur les honoraires des professionnels de santé (PS) libéraux. [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/professionnels-de-sante-liberaux/honoraires/honoraires-totaux-et-moyens.php>.
- xli fiche-conseils-patients-cisplatine-5fluoro-uracile-28817.pdf.
- xlii fiche-conseils-patients-folfox-vf-25884.pdf.
- xliii Nomenclatures : NGAP et LPP [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/infirmier/exercice-liberal/facturation-remuneration/nomenclatures-ngap-lpp/nomenclatures-ngap-lpp>.
- xliv Ameli. Actes à domicile : vos indemnités spécifiques [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/rhone/infirmier/exercice-liberal/facturation-remuneration/tarifs-conventionnels/actes-domicile>.
- xlv Institut de recherche et documentation en économie de la santé, Les distances d'accès aux soins en France métropolitaine au 1er janvier 2007.
- xlvi Assurance Maladie - Tarifs conventionnels applicables à l'activité des infirmiers libéraux [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/infirmier/exercice-liberal/facturation-remuneration/tarifs-conventionnels/tarifs>.
- xlvii Les Comptes de la Sécurité Sociale - juin 2016.
- xlviii Gisquet E. Où meurt-on en France ? Analyse des certificats de décès (1993-2008). :14».

xlix Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Corvera C, Das P, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 1 juill 2019;17(7):855-83.

l Szende A, Janssen B, Cabases J, éditeurs. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D [Internet]. Dordrecht (NL): Springer; 2014. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500356/>.

li Avis de Commission d' Evaluation Economique et de Santé Publique de Kadcyła®. 27 mai 2020.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.