



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

OPDIVO (nivolumab)

En association à cabozantinib
dans le carcinome à cellules ré-
nales avancé

Validé par la CEESP le 14 décembre 2021

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	8
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	9
2. Complément A. Contexte de la demande	11
3. Complément B. Tableaux de synthèse	14
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	14
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	26
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	29
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	32
4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience	34
4.1. Choix structurants	34
4.2. Modélisation	35
4.2.1. Population simulée	35
4.2.2. Estimation des courbes de survie	38
4.2.3. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	43
4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	47
4.4. Mesure et valorisation des coûts	50
4.4.1. Coûts pris en compte	50
4.4.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts	51
4.5. Validation	61
4.5.1. Validation interne	61
4.5.2. Validation croisée	62
4.6. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	63
4.6.1. Résultats dans l'analyse de référence	63
4.6.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	65
4.6.3. Analyses complémentaires	75
5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	78
5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	78
5.2. Méthode et hypothèses	81
5.2. Mesure et valorisation des coûts	85

5.3. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	86
5.3.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	86
5.3.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	90
Table des annexes	96
Table des illustrations et des tableaux	104
Références bibliographiques	108
Abréviations et acronymes	109

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – décembre 2021 – ISBN :

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

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

La demande de remboursement concerne le nivolumab en association à cabozantinib dans le traitement de 1^{re} ligne, au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires. La demande de remboursement est restreinte à l'indication de l'AMM obtenue le 13/04/2021 en procédure centralisée : « en association au cabozantinib, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé ». Le périmètre de l'évaluation économique correspond à la demande de remboursement et représente environ 80% de la population d'indication de l'AMM.

L'industriel estime la population cible entre 5 600 et 7 800 patients par an.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur était de 2 430,14 € HT par UCD (prix pour un flacon de 24 mL), soit 10,34 € TTC par mg (J.O. du 30/04/2019).

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III *versus* sunitinib) ;
- une dominance stricte par l'association nivolumab + ipilimumab au prix de 10,34 € TTC par mg retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur trois ans au prix de 10,34 € TTC par mg retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de OPDIVO (nivolumab) pour l'ensemble de ses indications (12 indications remboursées) est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication. Dans l'indication évaluée le chiffre d'affaires prévisionnel de nivolumab dans cette association est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC en 2^e année pleine de commercialisation.

L'industriel ne revendique aucune incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

1.1.1.3. Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir

L'industriel mentionne que 4 études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication dans le carcinome à cellules rénales à différents stades de la prise en charge thérapeutique et/ou en combinaison avec d'autres médicaments que le cabozantinib.

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

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

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'évaluation économique proposée est d'établir la frontière d'efficience pour les traitements de 1^{re} ligne des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, en considérant toutes les options thérapeutiques pertinentes.

L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement mais restreint par rapport à l'AMM obtenue.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 5 réserves importantes et 3 réserves mineures. Les réserves importantes portent sur :

- l'intégration du comparateur nivolumab + ipilimumab dans l'analyse de référence en population totale tous pronostics confondus, bien que ce comparateur soit non pertinent pour 22,6% de la population (part observée dans l'essai clinique) ;
- le choix d'un modèle d'aire sous la courbe ne décrivant que partiellement l'histoire naturelle de la maladie sur un horizon temporel de 15 ans : la durée de suivi de l'essai pivot n'a pas permis d'obtenir des données matures sur la survie globale ce qui limite la justification de ce type de modèle. L'efficacité des traitements spécifiques à la 2^e ligne n'est pas complètement prise en compte alors qu'il est attendu que 61% des patients en bénéficient ;
- l'estimation de la survie globale au-delà de l'essai clinique reposant sur l'extrapolation des données de l'essai clinique pivot CheckMate 9ER dans lequel peu d'événements sont observés et sur l'hypothèse d'un maintien d'effet traitement sur tout l'horizon temporel, ce qui fragilise l'extrapolation de la survie globale et la rend incertaine au-delà de l'essai clinique ;
- la méthode d'estimation des EI ne reflétant pas complètement le profil de tolérance des produits évalués ;
- la validation externe insuffisante des proportions de patients dans les états de santé du modèle au cours du temps par des données de la littérature, ce qui ne permet pas de corroborer les résultats à moyen et long terme.

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

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué, dans cette indication, l'association nivolumab + cabozantinib n'est pas efficiente étant dominée par l'association nivolumab + ipilimumab.

Cette conclusion ne peut être interprétée indépendamment des résultats explorant l'incertitude autour des choix retenus dans la modélisation, en effet :

- l'analyse probabiliste met en évidence une incertitude autour des résultats de santé (QALYs) avec des nuages de points globalement superposables entre les associations nivolumab + cabozantinib et nivolumab + ipilimumab ;
- l'analyse en scénario utilisant le meilleur modèle d'ajustement statistique (selon le critère de qualité statistique) pour l'extrapolation de la survie globale conduit à faire revenir l'association nivolumab + cabozantinib sur la frontière d'efficience. Le RDCR de cette association *versus*

nivolumab + ipilimumab est alors de 69 280 298 €/QALY (gain de 0,004 QALY pour un coût incrémental de 38 889 €).

Ces résultats traduisent la difficulté et l'incertitude concernant l'estimation de l'efficacité relative entre les associations à base d'immunothérapie, et plus particulièrement entre nivolumab + ipilimumab et nivolumab + cabozantinib.

Ils sont donc à interpréter avec prudence en raison de certaines limites de l'analyse, à savoir :

- dans l'analyse de référence portant sur la population totale quel que soit le pronostic, l'association nivolumab + ipilimumab est retenue comme comparateur bien que non recommandée pour les patients ayant un score pronostique favorable, représentant environ 22,6% de la population totale selon l'essai pivot CheckMate 9ER ;
- l'extrapolation de la survie globale au-delà de l'essai clinique est fragile : bien que la médiane de survie globale n'ait pas été atteinte dans le bras de traitement nivolumab + cabozantinib au cut-off du 10 septembre 2020 (5,1 mois supplémentaires par rapport à l'analyse principale de l'essai), le HR observé dans l'essai CheckMate 9ER est significatif, ce qui indique un effet en faveur du produit évalué à court terme. Cette incertitude est difficilement quantifiable au regard de l'absence de données externes permettant de valider les hypothèses d'extrapolation du laboratoire.
- Au regard de la structure du modèle, de la durée de l'essai clinique et des données disponibles, une incertitude importante persiste sur les résultats compte tenu en particulier de l'absence de prise en compte de l'efficacité des traitements en deuxième ligne de traitement.

Une analyse exploratoire a été réalisée chez les patients au pronostic intermédiaire/défavorable, sous-groupe pour lequel le nivolumab + ipilimumab est recommandé. Le RDCR de l'association nivolumab + cabozantinib *versus* nivolumab + ipilimumab est alors de 10 909 050 €/QALY. L'incertitude autour de ces résultats a été étudiée à travers l'analyse de sensibilité probabiliste : dans 45% des simulations, l'association nivolumab + cabozantinib est strictement dominée par l'association nivolumab + ipilimumab.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire a pour objectif d'estimer l'impact financier de l'introduction et de la diffusion de l'association nivolumab + cabozantinib en 1^{re} ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CCR avancé à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, en France.

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de l'association nivolumab + cabozantinib est acceptable, bien qu'elle soulève 1 réserve importante sur l'estimation de la survie globale au-delà de l'essai clinique reposant sur l'extrapolation des données de l'essai clinique CheckMate 9ER dans lequel peu d'événements sont observés et sur l'hypothèse d'un maintien d'effet traitement sur tout l'horizon temporel.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

L'impact budgétaire de l'introduction et de la diffusion de l'association nivolumab + cabozantinib est estimé à [REDACTED] d'euros à 3 ans pour une population rejointe estimée à [REDACTED] patients sur 3 ans. Le coût total de prise en charge de ces patients est estimé à [REDACTED] d'euros dans le scénario sans nivolumab + cabozantinib *versus* [REDACTED] d'euros dans le scénario avec nivolumab + cabozantinib, correspondant à une augmentation de 2,38% du budget de l'assurance maladie dans cette indication. L'augmentation des dépenses est principalement portée par les postes des coûts

d'acquisition et d'administration des traitements de 1^{re} ligne (représentant 113% du montant de l'impact budgétaire). L'introduction de l'association nivolumab + cabozantinib permet de réduire le coût des traitements post-progression d'environ 12,0 millions d'euros.

L'impact budgétaire estimé repose sur les hypothèses suivantes :

- Une population cible en année 1 estimée à 7 739 patients, en année 2 à 8 004 patients et en année 3 à 8 278, soit 24 022 patients cumulés sur 3 ans ;
- une population rejointe du traitement cabozantinib + nivolumab de [REDACTED] patients à 3 ans, au regard des parts de marché estimés par l'industriel ([REDACTED] en année 3) ;
- une prise en compte de 100% de l'intensité de la dose relative (impactant le coût d'acquisition des traitements) ;
- un coût d'acquisition du nivolumab calculé selon une posologie de 240 mg toutes les 2 semaines pour 50% de la population et 480 mg toutes les 4 semaines pour les 50% restant ;
- une part de marché pour les associations à base d'immunothérapies de [REDACTED] et de [REDACTED] pour les inhibiteurs de tyrosine kinase en monothérapie en année 3 que ce soit dans le scénario sans l'association nivolumab + cabozantinib ou avec. L'impact budgétaire s'explique principalement par une redistribution des parts de marché au sein des traitements à base d'immunothérapies ;
- une durée de traitement considérée comme équivalente à la durée jusqu'à progression. Une durée de traitement moyenne par année a été calculée à partir de l'extrapolation des courbes de survie sans progression issues de la méthode des polynômes fractionnaires.

Les principaux éléments qui peuvent modifier le montant de l'impact budgétaire sont les prix des molécules :

- Lorsque le prix de cabozantinib est diminué de 81,4% (prix pour lequel l'association est sur la frontière d'efficacité), une économie de [REDACTED] [REDACTED] d'euros est générée (soit -255% par rapport à l'analyse de référence) ;
- lorsque le prix des deux molécules est diminué de 20%, une économie de [REDACTED] [REDACTED] d'euros est générée (soit -121% par rapport à l'analyse de référence).

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- Au prix revendiqué, l'association nivolumab + cabozantinib est dominée (plus chère et moins efficace) par l'association nivolumab + ipilimumab sur la population pour laquelle une ASMR III est revendiquée, elle n'est donc pas sur la frontière d'efficacité. Ce résultat ne peut être dissocié de l'analyse en scénario retenant le meilleur modèle d'ajustement statistique pour l'extrapolation de la survie globale dans lequel la frontière est modifiée : l'association nivolumab + cabozantinib revient sur la frontière avec un RDCR de 69 280 298 €/QALY *versus* nivolumab + ipilimumab (gain de 0,004 QALY pour un coût incrémental de 38 889 €).
- De manière générale, les analyses de sensibilité confirment l'incertitude importante liée à l'estimation de l'efficacité relative des associations à base d'immunothérapie (pembrolizumab + axitinib, nivolumab + cabozantinib et nivolumab + ipilimumab) et met en évidence la difficulté de les hiérarchiser.
- Par ailleurs, l'extrapolation au-delà de l'essai clinique des données de survie globale peu matures est fragile. En effet, la durée de l'essai et la structure du modèle ne permettent pas de modéliser complètement l'efficacité spécifique des traitements de 2^e ligne et plus ;

- L'application théorique d'un coût d'acquisition de 0 € pour le nivolumab ne permet pas au traitement d'être sur la frontière d'efficacité puisque cette réduction impacte également nivolumab + ipilimumab. Selon l'industriel, une réduction du prix de cabozantinib de 81,4% permettrait à l'association nivolumab + cabozantinib d'être sur la frontière d'efficacité avec un RDCR de 213 148 €/QALY *versus* pazopanib. Cependant, cette hypothèse est peu plausible.
- Ce résultat confirme l'intérêt de discussion sur la tarification des associations de traitement onéreux.
- Au regard des hypothèses de l'industriel, l'impact budgétaire est estimé à [REDACTED] d'euros à 3 ans pour une population rejointe incidente estimée à [REDACTED] patients, soit une augmentation des dépenses de l'assurance maladie dans cette indication de 2,38%.

1.1.5. Données complémentaires

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

- des données de survie globale avec un suivi plus long ;
- les séquences de traitements et les résultats associés aux différentes lignes de traitement.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Intégration du comparateur nivolumab + ipilimumab dans l'analyse de référence en population totale tous pronostics confondus, bien que ce comparateur soit non pertinent pour 22,6% de la population (part observée dans l'essai clinique)		+	
Modélisation			
Choix d'un modèle d'aire sous la courbe qui ne décrit que partiellement l'histoire naturelle de la maladie sur un horizon temporel de 15 ans : la durée de suivi de l'essai pivot n'a pas permis d'obtenir des données matures sur la survie globale ce qui limite la justification de ce type de modèle. L'efficacité des traitements spécifiques à la 2 ^e ligne n'est pas complètement prise en compte alors qu'il est attendu que 61% des patients en bénéficient.		+	
Estimation de la survie globale au-delà de l'essai clinique repose sur l'extrapolation des données de l'essai clinique CheckMate 9ER dans lequel peu d'événements sont observés et sur l'hypothèse d'un maintien d'effet traitement sur tout l'horizon temporel, ce qui fragilise l'extrapolation de la survie globale et la rend incertaine au-delà de l'essai clinique.		+	
Evènements intercurrents			
Méthode d'estimation des EI ne reflète pas complètement le profil de tolérance des produits évalués.		+	
Modélisation non homogène des coûts et de l'efficacité des traitements de seconde ligne. Cependant, son impact est négligeable.	-		
Validation			
Validation externe insuffisante des proportions de patients dans les états de santé du modèle au cours du temps par des données de la littérature, ne permettant pas de rassurer sur les résultats à moyen et long terme.		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
Analyse de sensibilité sur les désutilités intégrant la variable de traitement n'a pas été retrouvée dans le rapport technique.	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Méthode d'identification des ressources consommées pour le suivi des patients non détaillée.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Estimation de la survie globale au-delà de l'essai clinique repose sur l'extrapolation des données de l'essai clinique CheckMate 9ER dans lequel peu d'événements sont observés, en particulier pour la prise en charge attendue par les traitements de 2 ^e ligne, et sur l'hypothèse d'un maintien d'effet traitement sur tout l'horizon temporel ce qui fragilise l'extrapolation de la survie globale et la rend incertaine au-delà de l'essai clinique (réserve identique à l'efficience)		+	
Modélisation non homogène des coûts et de l'efficacité des traitements de seconde ligne. Cependant, son impact est négligeable (réserve identique à l'efficience)	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3 Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	Opdivo (nivolumab), flacon de 24mL (10mg/mL), solution injectable par voie intraveineuse, toutes les 2 semaines
Laboratoire	Bristol Myers Squibb (BMS)
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 13/04/2021 OPDIVO en association au cabozantinib, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé
Indication demandée au remboursement	Restreinte par rapport à l'AMM OPDIVO en association au cabozantinib, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III vs sunitinib
Statut particulier	-
ATU ou RTU	-
Prix publié au J.O. (30/04/2019)	Coût pour un flacon de 240 mg (24 ml) : 2 481,18 € TTC
Population cible	Population cible : 5 600 à 7 800 patients par an
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne par patient : ████████ € TTC pour l'association nivolumab+cabozantinib et ████████ € TTC pour nivolumab uniquement
Montant remboursable	Montant remboursable : ████████ d'euros en 2024 pour nivolumab dans cette association
CA annuel	CA dans l'indication de nivolumab dans l'association nivolumab + cabozantinib : ████████ d'euros TTC par an (à 2 ans) CA toutes indications confondues : ████████ d'euros TTC par an (à 2 ans)
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : pris en charge dans l'indication d'AMM Royaume-Uni : suspendu Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé

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

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

Tableau 4 Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	<p>Le principe actif d'Opvido est le nivolumab.</p> <p>Il s'agit d'un inhibiteur hautement spécifique du récepteur de contrôle immunitaire Programmed Death-1 (PD-1). Ce dernier est un régulateur clé de l'activité des cellules T et il a été démontré qu'il jouait un rôle important dans le contrôle de l'inhibition tumorale spécifique. En effet, la liaison du récepteur PD-1 sur les cellules T activées à ses ligands PD-L1 et PD-L2 entraîne une inhibition de la prolifération cellulaire, de la survie des cellules T ainsi que de la sécrétion de nombreuses cytokines.</p>
Pathologie concernée	<p>Le cancer du rein représente environ 3% des tumeurs malignes de l'adulte. En termes d'incidence, il constitue la 5^e tumeur solide la plus fréquente chez l'homme (la 3^e urologique) et la 9^e chez la femme. Selon le rapport de Santé Publique France (SPF) et de l'Institut national du cancer (INCa), l'incidence du cancer du rein était estimée à 15 323 nouveaux cas en 2018. Le cancer du rein est deux fois plus fréquent chez l'homme et l'âge médian au diagnostic se situe vers 62 ans.</p> <p>Il existe plusieurs types de cancer du rein. La forme la plus fréquente est le carcinome à cellules CCR, dont la forme histologique majoritaire est le cancer du rein à cellules claires (80% des cas).</p> <p>Le diagnostic de cancer du rein est fréquemment suspecté de manière fortuite. Selon les publications, la fréquence des patients diagnostiqués d'emblée avec un carcinome rénal localement avancé et/ou métastatique varie entre 30% et 40%. De plus, une fois diagnostiqué, environ 30 à 40% des stades localisés vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique.</p> <p>En France, en 2018, le nombre de décès à la suite d'un cancer du rein était estimé à 5 589.</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>L'algorithme de prise en charge des cancers du rein métastatiques repose principalement sur l'identification des facteurs pronostiques de la maladie. L'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) classe les patients en 3 catégories : pronostic favorable, pronostic intermédiaire et défavorable pronostic.</p> <p>D'après l'ESMO :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les associations pembrolizumab + axitinib et nivolumab + cabozantinib sont recommandées comme traitement systémique de première ligne du CCR avancé, quel que soit le groupe pronostic des patients et selon le même niveau de gradation. En alternative, l'ESMO recommande l'utilisation de sunitinib, de pazopanib quel que soit le groupe pronostic. Tivozanib (non remboursé en France) est une alternative recommandée chez les patients au pronostic favorable. – Chez les patients au pronostic intermédiaire ou défavorable, l'association nivolumab + ipilimumab est également recommandée, avec le même niveau de preuve. L'ESMO recommande également l'utilisation de cabozantinib (non remboursé en France en 1^e ligne) en alternative. <p>D'après l'EAU :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Chez les patients ne pouvant bénéficier d'inhibiteurs de points de contrôle immunologiques, sunitinib et pazopanib constituent des alternatives de traitement (pazopanib uniquement chez les patients au pronostic intermédiaire). – Cabozantinib constitue également une alternative de traitement chez les patients au pronostic intermédiaire/défavorable (traitement non remboursé en France).
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	<p>L'association nivolumab + cabozantinib constitue une alternative de traitement de 1^e ligne du CCR avancé quel que soit le pronostic des patients.</p>

Tableau 5 Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CA2098Y8	Phase IIIb évaluant nivolumab en association à l'ipilimumab versus nivolumab en monothérapie dans le carcinome rénal avancé non prétraité de pronostic intermédiaire/défavorable (sponsor Bristol Myers Squibb).	Calendrier en cours de révision
CA209914	Phase III évaluant un traitement adjuvant par nivolumab en monothérapie ou en association à l'ipilimumab versus placebo après une néphrectomie dans le carcinome rénal à haut risque de rechute (sponsor Bristol Myers Squibb).	Avril 2023*
CA045011	Phase 1/2 évaluant le Bempegaldesleukin (NKTR-214) associé au nivolumab et à un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) versus nivolumab et ITK seuls dans le carcinome rénal avancé ou métastatique non prétraité (sponsor Bristol Myers Squibb).	Octobre 2024*
WITNESS (CA2099GY)	Etude nationale, prospective, non-interventionnelle, évaluant nivolumab en association à l'ipilimumab (cohorte 2) dans le carcinome rénal avancé en vie réelle (sponsor Bristol Myers Squibb).	Mai 2023

*date prévue pour laquelle le dernier patient devrait être examiné pour collecter les données du critère de jugement principal (source : clinical trial.gov).

3. Complément B. Tableaux de synthèse

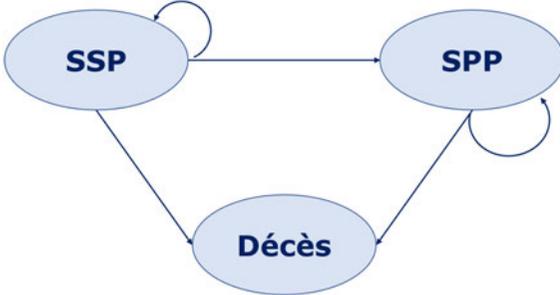
3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Objectif		
L'objectif est d'établir la frontière d'efficacité pour les traitements de 1 ^{re} ligne des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, en considérant toutes les options thérapeutiques pertinentes.	L'objectif de l'évaluation économique est restreint par rapport à l'AMM obtenue mais cohérent avec la demande de remboursement.	Pas de réserve
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme	Pas de réserve
Perspective : collective restreinte au système de santé	<p>Le choix d'une perspective collective restreinte au système de santé est conforme aux recommandations.</p> <p>Le choix de limiter la perspective au système de santé est justifié par le laboratoire par la difficulté de disposer de données sur les aidants familiaux dans cette indication. Il n'est pas attendu d'impact important susceptible de favoriser le produit évalué de ce choix sur les résultats.</p>	Pas de réserve
Horizon temporel : 15 ans	<p>L'horizon temporel retenu est acceptable mais conduit à une incertitude sur le résultat compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - De l'âge moyen des patients de l'essai pivot CheckMate 9ER à l'inclusion (61 ans) - Des données disponibles de survie en 1^{re} ligne : <ul style="list-style-type: none"> • Essai CheckMate 214 : à 48 mois, 31,0% et 53,4% des patients traités par nivolumab + ipilimumab et 17,3% et 43,3% des patients traités par sunitinib n'ont pas progressé et sont toujours en vie respectivement. • Essai CheckMate 9ER : médiane non atteinte pour le bras comparateur sunitinib 	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Actualisation : 2,5%</p>	<p>Conforme</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p>Analyse de référence (population totale)</p> <p>Population d'analyse : patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires en 1^e ligne de traitement.</p> <p>Analyse complémentaire (sous-groupes)</p> <p>Sous-population d'analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population avec un score pronostic favorable - Population avec un score pronostic intermédiaire/défavorable <p>Selon l'industriel, les patients avec un score pronostic favorable représenteraient environ 18% de la population totale de l'analyse.</p>	<p>En analyse de référence, la population totale quel que soit le score pronostic est retenue. Ce choix est cohérent avec à la demande de remboursement.</p> <p>Le choix d'une analyse en sous-groupe est pertinent en analyse de référence, notamment lorsque les comparateurs entre ces sous-groupes différents et lorsque des données sont disponibles.</p> <p>Bien que l'analyse de référence sur la population totale soit recevable : environ 80% de la population totale répond à l'indication de l'association nivolumab + ipilimumab (pronostics intermédiaire et défavorables), cette dernière porte une limite puisque l'association nivolumab + ipilimumab est incluse, même si non recommandée pour les patients ayant un score pronostic favorable, représentant 22,6% de la population de l'essai pivot. Ainsi, les résultats de l'analyse principale sont exprimés en fonction de l'association nivolumab + ipilimumab, non pertinente pour une partie de la population totale.</p> <p>Afin de mener une analyse respectant la recommandation restreinte de l'association nivolumab + ipilimumab, des analyses en sous-groupes en fonction du pronostic des patients ont été réalisées. Ces analyses ont été réalisées sur la base des données de l'essai CheckMate 9ER stratifiées selon le groupe IMDC (score pronostic) des patients. Ces analyses ne montrent pas d'efficacité statistiquement différente selon le niveau de risque.</p> <p>Ces résultats exploratoires (en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha) sur la SSP et la SG en fonction du critère pronostic IMDC suggèrent une amélioration de la SSP et de la SG dans le groupe cabozantinib + nivolumab par rapport au groupe du sunitinib, quel que soit le pronostic (HR<1).</p>	<p>Importante</p>
<p>Options comparées</p> <p>Les stratégies thérapeutiques sont fondées sur les AMM disponibles, les recommandations nationales et internationales (CCAFU (Comité de cancérologie de l'association française</p>	<p>Le choix des comparateurs est clairement présenté.</p> <p>L'intégration de l'association nivolumab + ipilimumab en analyse de référence, quel que soit le pronostic est expliquée dans la section précédente.</p>	<p>Pas de réserve</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve		
<p>d'urologie, 2020), l'ESMO (Curigliano, 2021) et l'EAU (Bedke J, 2021)) et une étude de marché réalisée par l'industriel.</p> <p>Analyse de référence (population totale)</p> <p><i>Intervention évaluée</i> : cabozantinib + nivolumab</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>Quel que soit le pronostic</p> <p><i>Compareurs</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab + axitinib - Sunitinib - Pazopanib - Nivolumab + ipilimumab </div> <p>Analyse complémentaire (sous-groupes)</p> <p><i>Intervention évaluée</i> : cabozantinib + nivolumab</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Pronostic favorable :</p> <p><i>Compareurs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab + axitinib - Sunitinib - Pazopanib </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Pronostic intermédiaire/défavorable :</p> <p><i>Compareurs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab + axitinib - Sunitinib - Pazopanib - Nivolumab+ ipilimumab </td> </tr> </table> </div> <p>Compareurs non retenus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avélumab + axitinib en raison de son absence dans les recommandations européennes et françaises, l'association n'est pas inscrite sur la liste en sus, et une très faible anticipation d'utilisation (0% selon l'étude de marché A+A) • Tlemsirolimus (pronostic défavorable) en raison de son retrait des recommandations européennes et de sa faible utilisation en pratique courante (2% selon l'étude de marché A+A ; données de l'ATIH). De plus, dans l'avis d'efficacité de nivolumab + ipilimumab, le temsirolimus était dominé par le sunitinib et le pazopanib, il n'est donc pas attendu d'impact sur la frontière d'efficacité. 	<p>Pronostic favorable :</p> <p><i>Compareurs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab + axitinib - Sunitinib - Pazopanib 	<p>Pronostic intermédiaire/défavorable :</p> <p><i>Compareurs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab + axitinib - Sunitinib - Pazopanib - Nivolumab+ ipilimumab 	<p>L'association avelumab + axitinib n'est pas mentionnée dans les recommandations cliniques et bevacizumab/interféron et temsirolimus semblent avoir une place très marginale dans la stratégie thérapeutique. Leur exclusion est jugée acceptable au regard des éléments présentés.</p>	
<p>Pronostic favorable :</p> <p><i>Compareurs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab + axitinib - Sunitinib - Pazopanib 	<p>Pronostic intermédiaire/défavorable :</p> <p><i>Compareurs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab + axitinib - Sunitinib - Pazopanib - Nivolumab+ ipilimumab 			

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Modélisation		
<p>Population simulée : population ITT de l'essai CheckMate 9ER, incluant 651 patients et utilisation du poids des patients français de l'essai CheckMate 214 (79 kg).</p> <p>Analyse de la représentativité (Tableau 8) : les caractéristiques des patients inclus dans l'essai ont été comparées à celles de :</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'étude SANTORIN (Noize P, 2017) : étude multicentrique, observationnelle, de cohorte et ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance en conditions réelles d'utilisation du sunitinib en 1^e ligne de traitement du CCR métastatique ; – L'étude de Maroun et al (Maroun R, 2018) : analyse d'une cohorte rétrospective de patients français réalisée à partir de la base de données SNIIR-AM Ile-de-France ayant pour objectif de décrire la prise en charge des patients atteints de CCR métastatique bénéficiant d'un traitement systémique de 1^e ligne – L'étude de Thiery-Vuillemin (Thiery-Vuillemin A, 2020) : étude rétrospective sur tous les patients ayant un carcinome à cellules rénales confirmé et débutant une 1^e ligne de traitement métastatique entre 2007 et 2015, à l'hôpital de Besançon ; – Patients français de l'essai Keynote 426 ; – L'étude de marché AplusA menée par l'industriel. 	<p>De manière générale, la représentativité de la population simulée par rapport aux patients français traités en pratique réelle semble acceptable.</p> <p>Il convient de noter néanmoins quelques différences :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les patients inclus dans l'étude CheckMate 9ER sont légèrement plus jeunes ; – La proportion de patients en bon état général était également similaire entre l'étude CheckMate 9ER et l'étude SANTORIN. – Une proportion plus importante de patients avait bénéficié d'une néphrectomie dans l'étude SANTORIN et dans celle de Thiery-Vuillemin et al. comparativement aux patients inclus dans CheckMate 9ER ; – La répartition des patients entre les groupes pronostiques dans CheckMate 9ER et dans l'étude de Thiery-Vuillemin, sans prendre en considération que deux classifications différentes ont été utilisées (classification MSKCC et IMDC pour l'étude Thiery-Vuillemin et CheckMate 9ER respectivement), une plus faible proportion de patients au pronostic favorable dans l'étude de Thiery-Vuillemin et al (11,6% versus 22,9%) et une plus grande proportion de patients au pronostic défavorable (25,4% versus 19,7%) sont observés. <p>Pour les analyses en sous-groupes exploratoires, les caractéristiques des patients ont été ajustées selon le groupe pronostique.</p>	Pas de réserve
<p>Modèle : Modèle de survie partitionnée de type « aire sous la courbe », comportant 3 états de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> – La survie sans progression (SSP) – La survie post-progression (SPP) – Décès <p>Etats du modèle :</p>	<p>Le choix du modèle et les états de santé sont standards en oncologie et adaptés à la simulation d'une 1^e ligne de traitement et de son impact sur la progression et la survie globale, telles qu'observées dans l'essai clinique. Les patients dont la maladie progresse peuvent recevoir un traitement de 2^e ligne mais le modèle ne permet pas de simuler l'effet d'une seconde ligne de traitement si celui-ci n'est pas observé dans l'essai clinique. Or, la durée de l'essai conduit à n'observer le traitement de deuxième ligne que chez une minorité de patients (11,1% dans le bras cabozantinib + nivolumab et 27,7% dans le bras sunitinib).</p> <p>Le choix du modèle implique de faire l'hypothèse que la survie sans progression et la survie globale observées dans l'essai clinique peuvent être extrapolées pour estimer la survie sans progression et la survie globale au-</p>	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve															
	<p>delà de la période de l'essai, alors même que 55,6% des patients du groupe cabozantinib + nivolumab et 28,8% des patients du groupe sunitinib étaient toujours sous traitement de 1^{ère} ligne à la clôture de l'essai clinique.</p> <p>Un modèle prenant en compte des séquences de traitement serait en effet plus susceptible de représenter l'histoire naturelle de la maladie et l'effet respectif des traitements successifs. Toutefois, cela nécessiterait de disposer de sources de données externes multiples. Une incertitude importante persiste sur les résultats compte tenu de l'absence de prise en compte de l'efficacité spécifique des traitements de 2^e ligne et plus, accentuée par des données de survie globale peu matures.</p>																
<p>Événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables : EI liés aux traitements tous grade confondus observés chez au moins 15% des patients + intégration des EI liés aux traitements de grade 3-4 observés chez au moins 5% des patients. Pris en compte en seule fois au 1^e cycle du modèle.</p> <p>Source de données</p> <table border="1" data-bbox="147 769 1061 1091"> <thead> <tr> <th>Traitements</th> <th>Etude clinique</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nivolumab + cabozantinib</td> <td>CheckMate 9ER (extraction de l'analyse de suivi du 10/09/2020)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Sunitinib</td> <td>CheckMate 9ER (extraction de l'analyse de suivi du 10/09/2020)</td> </tr> <tr> <td>CheckMate 214</td> </tr> <tr> <td>Keynote 426</td> </tr> <tr> <td>Comparz</td> </tr> <tr> <td>Pembrolizumab + axitinib</td> <td>Keynote 426</td> </tr> <tr> <td>Nivolumab + Ipilimumab</td> <td>CheckMate 214</td> </tr> <tr> <td>Pazopanib</td> <td>Comparz</td> </tr> </tbody> </table> <p>Durées de traitement : la durée de l'ensemble des traitements modélisés a été considérée équivalente à la SSP.</p> <p>Traitement post-progression :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients recevant un traitement de 2^e ligne : moyenne de celles observées dans CheckMate 214 et Keynote 426 quel que soit le traitement ; - Distribution des traitements de 2^e ligne observée dans l'essai clinique : <ul style="list-style-type: none"> • CheckMate-9ER pour les patients traités en 1^{ère} ligne par nivolumab + cabozantinib ; • CheckMate-214 : nivolumab + ipilimumab 	Traitements	Etude clinique	Nivolumab + cabozantinib	CheckMate 9ER (extraction de l'analyse de suivi du 10/09/2020)	Sunitinib	CheckMate 9ER (extraction de l'analyse de suivi du 10/09/2020)	CheckMate 214	Keynote 426	Comparz	Pembrolizumab + axitinib	Keynote 426	Nivolumab + Ipilimumab	CheckMate 214	Pazopanib	Comparz	<p>Cf. Méthode d'estimation des événements intercurrents.</p>	<p>Pas de réserve</p>
Traitements	Etude clinique																
Nivolumab + cabozantinib	CheckMate 9ER (extraction de l'analyse de suivi du 10/09/2020)																
Sunitinib	CheckMate 9ER (extraction de l'analyse de suivi du 10/09/2020)																
	CheckMate 214																
	Keynote 426																
	Comparz																
Pembrolizumab + axitinib	Keynote 426																
Nivolumab + Ipilimumab	CheckMate 214																
Pazopanib	Comparz																

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve												
<ul style="list-style-type: none"> • Keynote-426 : pembrolizumab + axitinib • Moyenne des données des trois essais pour le bras sunitinib ; • pazopanib identique à sunitinib. <p>– Durée des traitements : selon une étude de marché réalisée en France.</p>														
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p>Durée de simulation : 15 ans</p> <p>Cycles : 1 semaine, avec correction de demi-cycle</p> <p>Hypothèses d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Extrapolation des données d'efficacité au-delà de la durée des essais, basée sur les modèles de polynômes fractionnaires pour la SSP et la SG ; – L'effet traitement relatif est supposé maintenu dans le temps compte tenu du mécanisme d'action des inhibiteurs de points de contrôle immunologiques ; – Les scores d'utilité sont liés aux états de santé et sont invariants dans le temps ; – Les coûts de traitement sont appliqués selon la durée de la SSP et sont constants au cours du temps. Les coûts de suivi sont également supposés constants au cours du temps. 	<p>La durée de simulation est acceptable au regard des rythmes d'administration des traitements mais reste discutable au regard des données de survie globales peu matures dans l'essai pivot CheckMate 9ER. La durée de simulation est en cohérence avec l'horizon temporel retenu.</p> <p>La durée des cycles est adaptée à l'évaluation.</p> <p>L'hypothèse d'un maintien d'un effet traitement sur toute la durée de l'horizon temporel sur laquelle repose l'extrapolation demeure incertaine au regard de l'histoire naturelle de la maladie et la prise en charge, au cours de laquelle les patients qui progressent dans la maladie peuvent bénéficier d'un traitement de seconde ligne. Les analyses réalisées en testant une atténuation ou un arrêt de l'effet relatif des traitements indiquent un impact important sur les résultats.</p> <p>L'extrapolation retenue en analyse de référence est optimiste au regard des données observées et des avis d'experts, ce qui pourrait être la conséquence de la structure du modèle retenue.</p> <p>Cf. structure du modèle et méthodes d'estimation des courbes de survie.</p>	Pas de réserve												
<p>Méthodes d'estimation des courbes de survie</p> <p>Sources de données :</p> <p>Cabozantinib + nivolumab est comparé de manière :</p> <ul style="list-style-type: none"> – directe au sunitinib grâce à l'essai pivot CheckMate 9ER – indirecte au pembrolizumab + axitinib, nivolumab + ipilimumab et pazopanib grâce à une méta-analyse en réseau selon l'approche des polynômes fractionnaires (PF) <table border="1" data-bbox="152 1209 1048 1437"> <thead> <tr> <th>Traitements</th> <th>Source de données pour la SG</th> <th>Source de données pour la SSP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nivolumab + cabozantinib</td> <td>CheckMate 9ER</td> <td>CheckMate 9ER</td> </tr> <tr> <td>Nivolumab + ipilimumab</td> <td>CheckMate 214</td> <td>CheckMate 214</td> </tr> <tr> <td>Pembrolizumab + axitinib</td> <td>Keynote 426</td> <td>Keynote-426</td> </tr> </tbody> </table>	Traitements	Source de données pour la SG	Source de données pour la SSP	Nivolumab + cabozantinib	CheckMate 9ER	CheckMate 9ER	Nivolumab + ipilimumab	CheckMate 214	CheckMate 214	Pembrolizumab + axitinib	Keynote 426	Keynote-426	<p>Le recours à une méta-analyse en réseau selon l'approche des polynômes fractionnaires permet de répondre à la non-proportionnalité des risques.</p> <p>Compte tenu du nombre limité d'études randomisées dans l'indication, il n'est pas possible de conclure quant à l'impact des variables modificatrices de l'effet traitement identifiées sur la base d'une revue de la littérature : l'âge, le score ECOG, le statut PD-L1 et le groupe de score pronostic IMDC :</p> <ul style="list-style-type: none"> • au regard du nombre d'études constituant le réseau, une évaluation quantitative de l'hétérogénéité n'a pas pu être réalisée (un seul essai par comparaison de traitement). • d'après l'analyse des caractéristiques des patients : <ul style="list-style-type: none"> - l'âge : aucune hétérogénéité n'a été constatée : l'âge médian était de 61-62 ans dans tous les essais ; 	
Traitements	Source de données pour la SG	Source de données pour la SSP												
Nivolumab + cabozantinib	CheckMate 9ER	CheckMate 9ER												
Nivolumab + ipilimumab	CheckMate 214	CheckMate 214												
Pembrolizumab + axitinib	Keynote 426	Keynote-426												

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEESP	Réserve
Pazopanib	COMPARZ	COMPARZ	<ul style="list-style-type: none"> - pour les essais qui ont rapporté les scores de risque IMDC (CheckMate-9ER, CheckMate-214 et Keynote-426), il existe une légère différence dans la proportion de patients au pronostic défavorable et favorable : dans Keynote-426, une proportion plus élevée de patients à risque favorable a été incluse, près de 10 % de plus que CheckMate-9ER. A l'inverse, une proportion plus élevée de patients au pronostic défavorable a été inclus dans CheckMate-9ER ; <p>Cette hétérogénéité semble être défavorable au produit évalué.</p> <ul style="list-style-type: none"> - la localisation des métastases était similaire entre les études ; - entre 8 à 14% de patients ont eu recours à la radiothérapie dans les différents essais ; - le protocole de traitement par sunitinib était identique entre les études. <p>Globalement, une hétérogénéité semblait être présente dans le score de risque pronostique MSKCC/IMDC et dans la proportion de patients ayant été néphrectomisés, alors qu'aucune hétérogénéité majeure n'a été identifiée pour l'âge, le sexe, la radiothérapie antérieure et le nombre de sites métastatiques.</p> <p>Concernant la survie sans progression, l'utilisation du second meilleur modèle a été testé dans une analyse de sensibilité et la frontière d'efficacité reste inchangée.</p> <p>Concernant la survie globale, le modèle ayant la courbe de survie la plus conservatrice a été retenu en analyse de référence bien qu'il ne s'agisse pas du modèle qui minimise le critère DIC. Le second modèle (minimisant le critère DIC) a été testé dans une analyse de sensibilité. Ce modèle a un impact considérable sur les résultats, avec une modification de la frontière d'efficacité : le RDCR de nivolumab + cabozantinib de 69 280 298 €/QALY vs nivolumab + ipilimumab (+0,004 QALY pour un coût incrémental de 38 889).</p> <p>Bien que la médiane de survie globale ne soit atteinte pour le bras sunitinib uniquement, le HR observé dans l'essai CheckMate9ER est significatif (0,60 ; p = 0,001) indiquant un effet en faveur du produit évalué à court terme. Il reste cependant une incertitude sur l'effet du traitement au long terme puisque seulement 27% des événements sont observés pour le bras nivolumab + cabozantinib et 35% pour le bras sunitinib. Par</p>	Importante
Sunitinib	CheckMate 9ER CheckMate 214 Keynote 426	CheckMate 9ER CheckMate 214 Keynote 426 COMPARZ		
<p>Sunitinib a été défini comme traitement de référence de la NMA du fait de sa place centrale au sein du réseau.</p> <p>Méthode d'estimation de l'effet relatif des traitements :</p> <p>Vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques à l'aide des courbes de log-risque cumulé (croisement des courbes), des résidus de Schoenfeld (pente non nulle), et du test de Grambsch et Therneau (p-value).</p> <p>Analyse de référence (population totale)</p> <p>Méta-analyse en réseau selon l'approche des polynômes fractionnaires (PF) pour tous les traitements du fait de la non-proportionnalité des risques et de la disponibilité des courbes de Kaplan-Meier. Le choix du modèle de PF se fonde sur l'observation visuelle de la variation des HR au cours du temps et de sa plausibilité clinique, l'examen des critères d'évaluation du modèle (survie absolue, survie moyenne restreinte et survie médiane).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extrapolation de la SSP par la méthode des PF : parmi les 2 modèles restants : le modèle ayant le plus petit critère DIC a été retenu en analyse de référence le second a été testé dans une analyse de sensibilité. • Extrapolation de la SG par la méthode des PF : parmi les 2 modèles restants : le modèle ayant la courbe de survie la plus conservatrice a été retenu en analyse de référence et le second (minimisant le critère DIC) a été testé dans une analyse de sensibilité. <p>Analyses complémentaires (sous-groupes)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sous-population à pronostic favorable : analyse non disponible. La méta-analyse en réseau par la méthode des polynômes fractionnaires n'a pu être réalisée compte tenu de la taille de l'échantillon faible dans l'essai pivot CheckMate 9ER (N=75 par bras), du peu d'événements observés (N=15 par bras) et du peu d'information disponible pour paramétrer les modèles de PF - Sous-population à pronostic intermédiaire/défavorable : même approche de sélection du meilleur modèle de polynômes fractionnaires que pour la population totale et hypothèse d'équivalence entre sunitinib et pazopanib du fait de l'absence de données spécifiques à ce sous-groupe pour pazopanib 				

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
	<p>conséquent, l'estimation de la survie globale au-delà de l'essai clinique repose sur l'extrapolation des données l'essai clinique CheckMate 9ER dans lequel les données de survie globale sont peu matures, et qui ne peuvent pas être corroborés par des données de la littérature.</p> <p>Concernant l'analyse en sous-population à pronostic intermédiaire/défavorable, cette analyse ne peut être prise en compte qu'à titre exploratoire compte-tenu des limites associées aux données cliniques.</p>	
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none"> - El liés aux traitements tous grade confondus observés chez au moins 15% des patients + intégration des El liés aux traitements de grade 3-4 observés chez au moins 5% des patients. Cela permet de modéliser : <ul style="list-style-type: none"> • 44,1% des El observés pour nivolumab + cabozantinib ; • 41,53% des El observés pour pembrolizumab + axitinib ; • 31,6% des El observés pour Nivolumab + ipilimumab ; • 48,2% des El observés pour sunitinib et pazopanib. - Prise en compte des coûts et des désutilités associés. - La récurrence des El n'a pas été considérée en raison de la disponibilité des données pour les comparateurs, d'un faible taux de récurrence constaté lorsque disponible, de la récurrence plus importante dans le bras sunitinib. <p>Durée de traitement : équivalence à la survie sans progression pour l'ensemble des comparateurs ; et règle d'arrêt de traitement pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pembrolizumab : durée maximale de 2 ans ; - nivolumab : durée maximale de 2 ans. <p>Traitements post-progression :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients recevant une 2^e ligne : 60,9% - Répartition observée dans les essais cliniques, recalculée en excluant les molécules non disponibles ou non utilisées en France : <ul style="list-style-type: none"> • Hypothèse que la distribution des traitements pour les patients traités par pazopanib est identique à celle des patients traités par sunitinib. - Durée des traitements de 2^e ligne : durée moyenne estimée à 10,0 mois (43,5 semaines) à partir d'une étude de marché française (N=156). 	<p>Concernant les événements indésirables, la récurrence des événements indésirables n'a pas été considérée, et justifiée par l'industriel en raison de la non-disponibilité des données pour les comparateurs et d'un faible taux de récurrence constaté lorsque disponible.</p> <p>La méthode de sélection a permis d'intégrer 26 El et permet de simuler moins de la moitié des El observés pour les traitements. Une sélection des El modélisés avec un seuil plus faible aurait permis de mieux refléter le profil de tolérance des produits évalués. L'incertitude n'a pas été explorée : l'impact de ce choix sur les résultats n'est pas connu.</p> <p>Concernant la durée de traitement, il a été fait le choix de retenir l'hypothèse d'une prise de traitement jusqu'à progression de la maladie en 1^{ère} ligne. De ce fait, les arrêts de traitement autres que ceux liés à la progression ne sont pas pris en compte, alors que des arrêts de traitement, notamment liés à la toxicité peuvent survenir avant la progression ou le décès pour l'ensemble des comparateurs. Une analyse de sensibilité en scénario retenant le courbe de la TTD lorsque disponible a été fournie par l'industriel montrant qu'un choix conservateur a été retenu (la frontière d'efficacité est inchangée et le RDCR de nivolumab + ipilimumab vs sunitinib diminue de 36%). Et compte tenu de la superposition des courbes de PFS et de TTD et de l'absence des courbes de TTD pour les comparateurs (pembrolizumab + axitinib et pazopanib), ce choix est jugé recevable.</p> <p>Les sources permettant d'estimer les traitements post-progression ne sont pas homogènes :</p> <p>La proportion de patients recevant un traitement provient de l'essai CheckMate 214 et Keynote 426 ;</p>	<p>Importante</p> <p>Mineure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
	<ul style="list-style-type: none"> – la répartition de ces traitements provient des essais cliniques respectives (évaluant la 1e ligne de traitement) ; – et leurs durées sont issues de l'étude de marché AplusA (qui par ailleurs présente des limites puisque la durée moyenne des traitements est estimée uniquement après traitements par sunitinib et pazopanib). <p>Cette incertitude a été explorée en analyse de sensibilité : l'utilisation de la répartition observée dans l'étude AplusA a un impact négligeable sur le RDCR.</p>	
Validation		
<p>Vérification technique : Tests fonctionnels, d'entrée de données, des valeurs extrêmes, à zéro et de scénario ont été réalisés.</p> <p>Validation interne : comparaison des données d'entrée aux sorties du modèle à différents temps entre les essais cliniques considérés (% des patients en SSP, SG, et taux de survie à 9 mois et médiane de SSP (cf Tableau 41)).</p> <p>Validation externe : comparaisons des estimations issues du PF et survies à 5 ans de nivolumab + ipilimumab et de sunitinib issues de CheckMate 214</p> <p>Validation croisée : comparaisons des résultats de l'analyse à ceux des avis d'efficience dans le CCR de 1^{ère} ligne (cf Tableau 43)</p>	<p>La validation interne montre une légère surestimation de la médiane de la survie sans progression modélisée, pour l'association nivolumab + cabozantinib.</p> <p>L'industriel justifie le manque de validation externe du modèle, en raison de la prise en charge du carcinome rénales après échec d'un traitement antérieur fortement modifiée en 2016 selon l'industriel. Toutefois, des études réelles dans l'indication évaluée étaient disponibles. A minima, ces dernières auraient pu être utilisées, même si exploratoires, afin de conforter les résultats, et notamment pour les bras comparateurs les plus anciens (pazopanib et sunitinib).</p> <p>De manière générale, les différentes validations sont peu informatives et ne permettent pas de valider les résultats du modèle de manière robuste.</p>	Importante
Estimation de l'utilité		
<p>Scores d'utilité attribués aux états de santé SSP et SPP indépendamment des bras de traitements, désutilités liées aux EI et à l'administration par voie intraveineuse appliquées.</p> <p>Sources de données :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Recueil de données au cours de l'essai CheckMate 9ER (n=651) via le questionnaire EQ-5D-3L. Valorisation fondée sur matrice française. – Application de scores de désutilité liées aux EI issues de l'étude de Swinburn et al. et d'hypothèse, avec une prise en compte de la durée de résolution médiane de chaque EI issue de CheckMate 9ER 	<p>Le tableau renseignant le taux de complétion est incomplet : les taux de réponse aux questionnaires au regard du nombre de patients disponibles ne sont pas renseignés.</p> <p>L'analyse de sensibilité sur les désutilités intégrant la variable de traitement n'a pas été retrouvée dans le rapport technique.</p>	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve																		
<p>– Application d'une désutilité liée aux injections par voie intraveineuse : -0,037, étude de Matza et al (Matza LS, 2013)</p> <p>Méthode d'estimation des scores d'utilité :</p> <p>– Un modèle mixte à mesures répétées a été utilisé pour prendre en compte la non-indépendance des mesures chez un même individu.</p> <p>Scores d'utilité introduits dans le modèle</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Etat de santé/statistique</th> <th>Total (N=651)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Pré-progression</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>5044</td> </tr> <tr> <td>Moyenne (écart-type)</td> <td>0,735 (0,010)</td> </tr> <tr> <td>IC 95%</td> <td>(0,716 ; 0,755)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Post-progression</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>1264</td> </tr> <tr> <td>Moyenne (écart-type)</td> <td>0,701 (0,011)</td> </tr> <tr> <td>IC 95%</td> <td>(0,679 ; 0,723)</td> </tr> </tbody> </table>	Etat de santé/statistique	Total (N=651)	Pré-progression		N	5044	Moyenne (écart-type)	0,735 (0,010)	IC 95%	(0,716 ; 0,755)	Post-progression		N	1264	Moyenne (écart-type)	0,701 (0,011)	IC 95%	(0,679 ; 0,723)		
Etat de santé/statistique	Total (N=651)																			
Pré-progression																				
N	5044																			
Moyenne (écart-type)	0,735 (0,010)																			
IC 95%	(0,716 ; 0,755)																			
Post-progression																				
N	1264																			
Moyenne (écart-type)	0,701 (0,011)																			
IC 95%	(0,679 ; 0,723)																			

Estimation des coûts

Coûts d'acquisition : d'après RCP et la base des médicaments BdM_IT (une intensité de dose 100% a été considérée en analyse de référence et un partage de flacons).

Coûts d'acquisition des traitements administrés par voie intraveineuse.

Traitement	Conditionnement	Coût / flacon (PPTC)	Coût/mg (PPTC)
Nivolumab	10mg/mL - 24mL	2 481,18€	10,34€
Ipilimumab	5mg/mL - 10mL	2 930,27€	58,61€
Pembrolizumab	25mg/mL - 4mL	2 647,04€	26,47€

Coûts d'acquisition des traitements administrés par voie orale.

Traitement	Conditionnement	Coût / boîte (incluant l'honoraire de dispensation)	Coût/mg
Pazopanib	400 mg – 30 cp	1 307,70€	0,11€
	400 mg - 60 cp	2 553,68€	0,11€
Sunitinib	50mg - 28 cp	3 757,63€	2,68
Cabozantinib	40mg - 30 cp	4,846,07€	4,04€

De manière générale, la présentation des catégories de coûts et leur valorisation sont claires.

Un poids des patients français a été considéré pour estimer les coûts d'acquisition des traitements concernés. Le choix de ne pas retenir l'étude française, Maroun et al. est justifié par l'industriel notamment par la différence de perspective et un risque de double comptage des EIs. Toutefois, la méthode du recueil d'avis d'experts pour le suivi n'est pas détaillée dans le dossier. Il a été testé en analyse de sensibilité en scénario l'utilisation de l'étude Maroun et al., montrant un impact limité sur les résultats (frontière d'efficience inchangée, et augmentation du RDCR de 3,5% de nivolumab + ipilimumab versus pazopanib).

Mineure

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEESP	Réserve
Axitinib	5mg – 56 cp	3 232,35€	11,54€		
<p>Coût d'administration : prise en compte des hospitalisations nécessaires pour certains traitements. Valorisation via l'ENC.</p> <p>Suivi médical : examens biologiques et radiologiques. Fréquences suivant l'hypothèse d'avis d'experts et les RCP. Valorisation via les tarifs CCAM et TNB, (NABM) et l'OPEN DAMIR.</p> <p>Coûts des traitements de 2^e ligne : d'après les RCP et la base des médicaments BdM_IT.</p> <p>Événements indésirables : valorisés via l'ENC 2018 pour les EI de grade 3-4, l'étude Mickisch et al (Mickisch G, 2010) + hypothèses pour les grades 1-2.</p> <p>Transport sanitaire : Cour des comptes 2016.</p> <p>Soins de fin de vie : valorisés via l'ENC.</p> <p>L'ensemble des coûts est indexé en Euro 2020.</p>					

Analyse de l'incertitude

Choix structurants : horizon temporel, taux d'actualisation.

Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : poids des patients, durée de traitement, méthode d'estimation de la SSP et de la SG, perte de l'effet traitement, utilités, traitements post-progression, coûts de suivi, coûts des EI, sélection des EI, proportion de patients traités par 240 mg de nivolumab versus 480 mg, partage de flacons et analyses de prix (baisses de prix du nivolumab, cabozantinib, de l'association et des comparateurs).

Analyses déterministes sur les paramètres : bornes des IC95% ou si non disponibles bornes arbitraires (+/- 20%). Les paramètres suivants ont été inclus dans les ASD :

- Le poids des patients ;
- Les paramètres des polynômes fractionnaires ;
- Les pourcentages de patients recevant des traitements post-progression ;
- Le pourcentage de partage de flacon ;
- Les proportions de patients avec des EI de grade 1-2 et de grade 3-4 ;
- Les durées de résolutions des EI (des immunothérapies et des TKI) ;
- Les coûts : coûts d'administration ; coûts de suivi ; coûts des traitements post-progression ; coûts des EI de grade 1-2 et de grade 3-4 ;

La description des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes est claire. Les tirages du CODA (*Convergence Diagnostics and Output Analysis*) de la MAR ont été utilisés pour faire varier les HR de la SG et de la SSP. Toutefois cette méthode demeure fragile en l'absence de consensus scientifique quant à son utilisation.

Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> • Les résultats de santé : les valeurs d'utilité pour les états de santé « progression » et « pré-progression » ; désutilité liée à l'administration IV ; La perte de QALY due aux EI. <p>Analyse probabiliste (liste des variables incluses) : des distributions probabilistes ont été assignées à chaque donnée entrée dans le modèle pour générer de nouvelles valeurs aléatoires.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Scores d'utilité et incidence des EI : distribution Beta – Coûts et consommations de soins : distribution gamma – Tirage du CODA (<i>Convergence Diagnostics and Output Analysis</i>). 		

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

Résultats de l'analyse de référence

Résultats

L'association nivolumab + cabozantinib est strictement dominée par l'association nivolumab + ipilimumab.

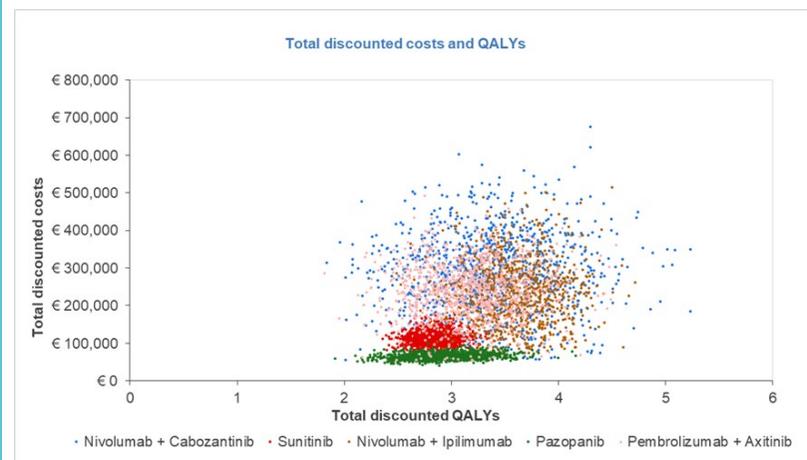
- La frontière d'efficacité est formée par le pazopanib et l'association nivolumab + ipilimumab.
- Le RDCR de l'association nivolumab + ipilimumab par rapport à pazopanib est estimé à 217 310 €/QALY gagné

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Pazopanib	104 768 €	4,52	2,95	-	Sur la frontière
Sunitinib	117 592 €	4,34	2,83	Dominé strictement par pazopanib	Dominé strictement par pazopanib
Nivolumab + Ipilimumab	243 954 €	5,69	3,59	119 416 €/AVG	217 310 €/QALY
Pembrolizumab + Axitinib	255 885 €	4,98	3,16	Dominé strictement par Nivolumab + ipilimumab	Dominé strictement par Nivolumab + ipilimumab
Nivolumab + Cabozantinib	309 364 €	5,33	3,36	Dominé strictement par Nivolumab + ipilimumab	Dominé strictement par Nivolumab + ipilimumab

Analyse probabiliste associée

Analyse de sensibilité probabiliste

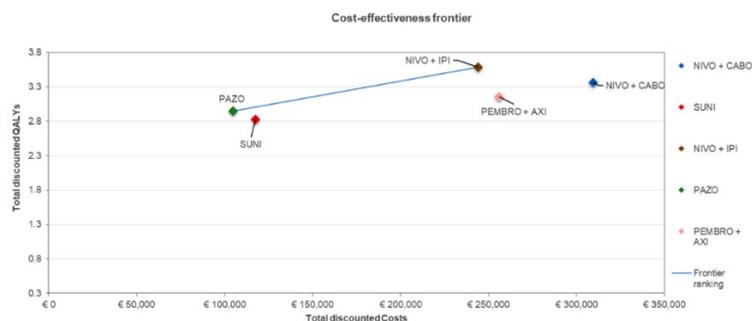
La majorité des simulations de l'association nivolumab + cabozantinib sont associées à des coûts plus élevés que ceux des comparateurs



Courbe d'acceptabilité

Jusqu'à une disposition à payer d'environ 240 000 €/QALY, pazopanib est la stratégie la plus coût-efficace. Au-delà, la stratégie nivolumab + ipilimumab est la plus coût-efficace. Il ne semble pas y avoir de seuil de disposition à payer pour que la stratégie nivolumab + cabozantinib soit la stratégie avec la plus grande probabilité d'être coût-efficace.

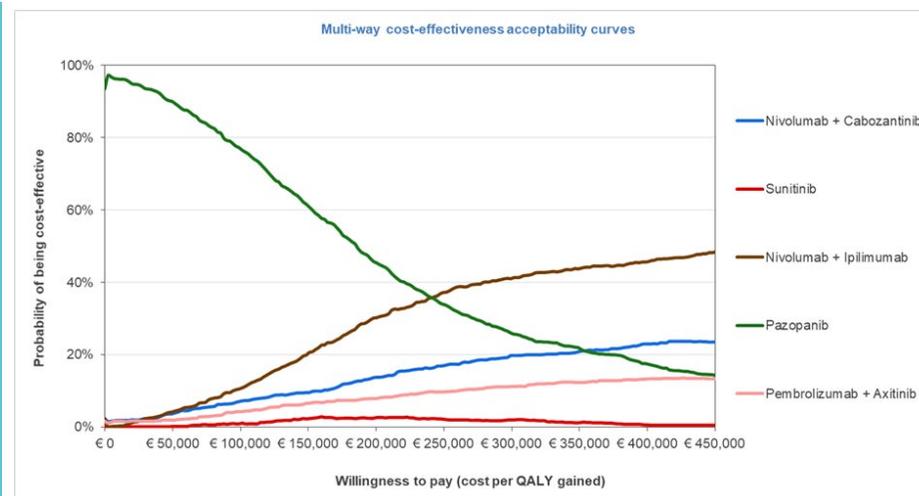
Frontière d'efficacité



Analyses en sous-groupes

Patients au pronostic intermédiaire/défavorable

Interventions	Coût total (€)	AVG	QALY	RDCR	
				Coût/Efficacité	Coût/Utilité
Pazopanib	80 525 €	3,41	2,2	-	Sur la frontière
Sunitinib	82 640 €	3,41	2,2	Dominé strictement par pazopanib	Dominé strictement par pazopanib
Nivolumab + Ipilimumab	158 365 €	4,9	3,07	€ 51 945	89 781 €
Pembrolizumab + Axitinib	172 897 €	4,71	2,94	Dominé strictement par nivolumab + ipilimumab	Dominé strictement par nivolumab + ipilimumab
Nivolumab + Cabozantinib	197 254 €	4,94	3,07	1 003 324 €	10 909 050 €



Analyse de sensibilité déterministe

Aucune analyse de sensibilité n'a d'impact sur les traitements formant la frontière d'efficacité. L'impact des analyses se porte uniquement sur le RDCR de l'association nivolumab + ipilimumab versus pazopanib est :

- Le 1^e paramètre du PF de la SG du traitement nivolumab + ipilimumab (d1) (-0,55 vs -0,34) : +430,24%
- Le 1^e paramètre du PF de la SG de pazopanib (-0,22 vs -0,01) : +353,76%
- Le 2^e paramètre (d2) du PF de la SSP de nivolumab + ipilimumab (10,97 vs 6,65) : -80,26%

Analyse de sensibilité en scénario

Aucun scénario n'a d'impact sur les traitements formant la frontière d'efficacité, excepté l'analyse utilisant le second meilleur modèle de PF pour l'extrapolation de la SG :

- Dans ce scénario, la frontière d'efficacité est alors formée de pazopanib, de l'association nivolumab + ipilimumab et de l'association nivolumab + cabozantinib.
- Le RDCR de l'association nivolumab + cabozantinib versus l'association nivolumab + ipilimumab est alors de 69 280 298€/QALY

Relation entre le prix de chaque traitement de l'association et la frontière d'efficacité

ICUR versus pazopanib comparing by drug acquisition cost discount									
Discount	Nivolumab								
	0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	
0%	Strictly dominated by Nivolumab + Ipilimumab								
10%									
20%									
30%									
40%									
50%									
60%									
70%									
80%	Extendedly dominated by Pazopanib and Nivolumab + Ipilimumab								
85%	€ 201 061	€ 182 925	€ 164 789	€ 146 653	€ 128 517	€ 110 382	€ 92 246	€ 74 11	
90%	€ 184 033	€ 165 897	€ 147 761	€ 129 626	€ 111 490	€ 93 354	€ 75 218	€ 57 08	
95%	€ 167 006	€ 148 870	€ 130 734	€ 112 598	€ 94 462	€ 76 326	€ 58 191	€ 40 05	

- Une baisse de prix de nivolumab uniquement ne permet pas à l'association nivolumab + cabozantinib d'être sur la frontière d'efficience.
- Pour que l'association soit sur la frontière d'efficience, il faut au minimum diminuer le prix de cabozantinib de 81,4%

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Objectif		
L'objectif est de déterminer l'impact financier de l'introduction et de la diffusion de l'association nivolumab + cabozantinib en 1 ^{re} ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CCR avancé à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, en France.	Conforme	Pas de réserve
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire	Conforme	Pas de réserve
Horizon temporel : 3 ans (mi 2022 - mi 2025) <i>Analyse de sensibilité</i> : 5 ans (IB +248%)	Acceptable Compte-tenu des développements des nouveaux traitements en cours dans cette indication, l'estimation de la pénétration sur le marché de nivolumab + cabozantinib au-delà de 2025 est incertaine.	Pas de réserve
Population d'analyse : identique à celle de l'analyse de l'efficience. Patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires en 1 ^{re} ligne de traitement.	La population d'analyse correspond à la population pour laquelle le remboursement est demandé.	Pas de réserve
Scénarios comparés Scénario sans l'association nivolumab + cabozantinib : ce scénario intègre pembrolizumab + axitinib, nivolumab + ipilimumab, sunitinib, pazopanib. Scénario avec l'association nivolumab + cabozantinib : ce scénario intègre pembrolizumab + axitinib, nivolumab + ipilimumab, sunitinib, pazopanib.	Définition de scénarios cohérente avec le choix des comparateurs retenus dans l'analyse de l'efficience.	Pas de réserve

Population cible : la population cible correspond à la population de l'indication pour laquelle le remboursement est demandé.

Population	Valeur	Nb patients	Source
Incidence du cancer du rein en 2018	15 323	-	Santé Publique France et INCa
Proportions de patients atteints d'un CCRcc	11 875	77,5%	ESMO
CCRcc localement avancé et/ou métastatique	3 919	1/3	
CCRcc stade localisé qui vont évoluer au stade avancé ou métastatique	2 156 – 3 491	30-40%	

- La population cible est estimée à 5 696 – 7 789 patients par an
- L'évolution de la population cible a été considérée à partir des données de Santé Publique France et de l'INCa (2019) :

	Année 1	Année 2	Année 3
Patients éligibles à un traitement de 1ère ligne	7 739	8 004	8 278

Modèle de l'AIB

Un modèle de type multi-cohortes ouverte a été mis en œuvre, dont les flux de patients sont issus des courbes de survie sans progression et de survie globale simulées dans le modèle d'efficience.

Le modèle d'impact budgétaire prend en compte :

- La population rejointe incidente de l'association nivolumab + cabozantinib à partir des données de parts de marché ;
- Le nombre de patients incidents traités chaque année par chacune des stratégies comparées
- Les coûts liés au traitement.

L'estimation de la population cible est acceptable compte tenu des données disponibles et concorde avec l'estimation de la CT.

Pas de réserve

Le choix d'un modèle à cohortes incidentes est acceptable et cohérent par rapport à l'histoire de la pathologie.

La méthode de sélection et de modélisation des paramètres d'efficacité est identique à celle de l'analyse de l'efficience.

L'estimation de la survie globale au-delà de l'essai clinique repose sur l'extrapolation des données de l'essai clinique CheckMate 9ER dans lequel peu d'événements sont observés, en particulier pour la prise en charge attendue par les traitements de 2e ligne, et sur l'hypothèse d'un maintien d'effet traitement sur tout l'horizon temporel ce qui fragilise l'extrapolation de la survie globale et la rend incertaine au-delà de l'essai clinique (réserve identique à l'efficience)

Importante

<ul style="list-style-type: none"> - La structure du modèle se fonde sur les données cliniques issues du modèle d'efficience. 		
<p>Parts de marché et population rejointe</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'estimation des parts de marché pour les traitements déjà disponibles est fondée sur : <ul style="list-style-type: none"> → Une étude de marché ; → La pénétration des associations arrivés récemment en France (pembrolizumab + axitinib et nivolumab + ipilimumab). <p>Les parts de marché sont présentées dans le Tableau 59 et Tableau 60</p>		
<p>Coûts pris en compte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les postes de coûts considérés sont identiques à ceux considérés dans l'analyse d'efficience. - Les coûts ont été valorisés à partir des données de l'Assurance Maladie, conformément à la perspective recommandée de l'AIB. 	<p>La description des catégories de coûts est acceptable.</p> <p>Modélisation non homogène des coûts et de l'efficacité des traitements de seconde ligne. Cependant, son impact est négligeable (réserve identique à l'efficience)</p>	<p>Mineure</p>
<p>Analyses de sensibilité</p> <p>Analyses de sensibilité en scénario</p> <ul style="list-style-type: none"> - Horizon temporel : 5 ans. - Population cible : bornes basse et haute de l'estimation - Durée des traitements : 2^e meilleur modèle de PF - Survie globale : -/+ 5% - Parts de marché : -/+ 20% - Prix des traitements - Proportion des traitements de post-progression - % de patients recevant 240 mg versus 480 mg de nivolumab - Coûts de suivi, des EI - Pas de perte de reliquat 	<p>La description des analyses de sensibilité est claire.</p>	<p>Pas de réserve</p>

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire						Analyse de l'incertitude	
Population rejointe						Analyse de sensibilité en scénario	
Population d'intérêt	Année	Année 1	Année 2	Année 3	Total	Les paramètres qui ont le plus d'impact sur l'impact budgétaire sont les prix de l'association évaluée, l'horizon temporel, le prix des comparateurs et les parts de marché de l'association évaluée.	
Population cible incidente		7 739	8 004	8 278	24 022		
Population rejointe incidente	Nivolumab + cabozantinib	■	■	■	■	Analyse de référence : ■	Variation par rapport à l'AR
	Sunitinib	■	■	■	■	Prix de l'association nivolumab + cabozantinib : -20%	-121%
	Nivolumab + ipilimumab	■	■	■	■	Prix de nivolumab : -20%	-57%
	Pazopanib	■	■	■	■	Prix de tous les comparateurs : -10%	+55%
	Pembrolizumab + axitinib	■	■	■	■	Parts de marché de nivolumab + cabozantinib : +20%	+73%
						Horizon temporel : 5 ans	+248%

Impact budgétaire

	Coût total incrémental (€) marché avec vs. sans nivolumab + cabozantinib	Variation incrémentale (%) marché avec vs. sans nivolumab + cabozantinib
Coût d'acquisition des traitements (€)	████████	3,42%
– immunothérapies	████████	-2,65%
– ITK	████████	19,14%
Coût d'administration des traitements (€)	7 818 912	4,35%
Coût de suivi des traitements (€)	192 770	0,10%
Coût de fin de vie (€)	-94 415	-0,39%
Coût des Els (€)	1 964 231	5,58%
Coût des traitements post-progression (€)	-12 331 853	-2,47%
Reste à charge (€)	-264	0,01%
Coûts totaux (€)	████████	2,38%

4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience

4.1. Choix structurants

Sélection des comparateurs

Tableau 6 Synthèse du choix des options thérapeutiques pertinentes pour l'évaluation économique

	Indication d'AMM en 1ère ligne	Remboursement dans l'indication en 1 ^e ligne	Liste de remboursement en 1ère ligne	Recommandation cliniques (ESMO 2021)	Utilisation en France (étude A+A, 4 ^e trimestre 2020)	Intégration dans l'évaluation
Anticorps monoclonal + Inhibiteurs de Tyrosine Kinase						
BAVENCIO (avélumab) en association à INLYTA (axitinib)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Agrément aux collectivités Pas d'inscription sur la liste en sus	Pas recommandé	Favorable : 0% Intermédiaire/Défavorable : 0%	<input type="checkbox"/>
KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à INLYTA (axitinib)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Agrément aux collectivités Liste en sus	Recommandé <input checked="" type="checkbox"/> Favorable <input checked="" type="checkbox"/> Intermédiaire/Défavorable	Favorable : 16% Intermédiaire/Défavorable : 12%	<input checked="" type="checkbox"/>
Inhibiteurs de Tyrosine Kinase						
CABOMETYX (cabozantinib)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Non inscrit	Alternative <input type="checkbox"/> Favorable <input checked="" type="checkbox"/> Intermédiaire/Défavorable	Favorable : 1% Intermédiaire/Défavorable : 3%	<input type="checkbox"/>
FOTIVDA (tivozanib)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Non inscrit	Alternative <input checked="" type="checkbox"/> Favorable <input type="checkbox"/> Intermédiaire/Défavorable	0%	<input type="checkbox"/>
SUTENT (sunitinib)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Liste des assurés sociaux + agrément aux collectivités	Recommandé <input checked="" type="checkbox"/> Favorable <input checked="" type="checkbox"/> Intermédiaire/Défavorable	Favorable : 48% Intermédiaire/Défavorable : 29%	<input checked="" type="checkbox"/>
VOTRIENT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Liste des assurés sociaux +	Alternative <input checked="" type="checkbox"/> Favorable	Favorable : 26%	<input checked="" type="checkbox"/>

(pazopanib)			agrément aux collectivités	<input checked="" type="checkbox"/> Intermédiaire/Défavorable	Intermédiaire/Défavorable : 18%	
Anticorps monoclonal						
AVASTIN et ses biosimilaires (bevacizumab)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Agrément aux collectivités Non inscrit sur la liste en sus	Pas recommandé	0%	<input type="checkbox"/>
OPDIVO – YEROY (nivolumab – ipilimumab)	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input checked="" type="checkbox"/> 1	Agrément aux collectivités Liste en sus	Recommandé <input type="checkbox"/> Favorable <input checked="" type="checkbox"/> Intermédiaire/Défavorable	Favorable : 3% Intermédiaire/Défavorable : 33%	<input checked="" type="checkbox"/>
Inhibiteur mTOR						
TORISEL(temsirolimus)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Agrément aux collectivités Liste en sus	Pas recommandé	Favorable : 0% Intermédiaire/Défavorable : 2%	<input type="checkbox"/>

4.2. Modélisation

4.2.1. Population simulée

Description de la population simulée

Tableau 7 Caractéristiques de la population simulée

Paramètre	Valeur moyenne	SE
N	651	-
Age moyen, années	60,9	0,4
Sexe, % homme	73,9	14,8
Poids moyen, kg	79,0	3.1

Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 8 Mise en regard des principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude CheckMate 9ER à celles des patients en conditions réelles d'utilisation en France.

	CheckMate 9ER			Etude SAN-TORIN ¹	Maroun et al.	Thiery-Vuillemin et al.	AplusA
	Nivolumab + cabozantinib	Sunitinib	Total	Sunitinib	Tous les patients	Tous les patients	Tous les patients
N	323	328	651	302	327	167	335
Age							
Moyen	61,0	60,0	61,0	-	64,0	64,5	66,3
Médian	62,0	61,0	61,0	64,8	-	64	-
< 65 ans	59,1%	64,0%	61,6%				43%
[65-75 ans]	31,9%	25,9%	28,9%				38%
>= 75 ans	9,0%	10,1%	9,5%				19%
Genre							
Homme	77,1%	70,7%	73,9%	73,2%	76,7%	71%	69%
Femme	22,9%	29,3%	26,1%	26,8%	23,2%	29%	31%
Poids moyen, kg	-	-	81,6	-	-	-	73,1
Indice de performance de Karnofsky							
70	4,3%	5,5%	4,9%	13,6%	-		
80	16,1%	20,4%	18,3%	40,3%	-	17,9% ³	
90	34,1%	34,1%	34,1%		-		
100	45,5%	39,3%	42,4%	46,1%	-		
Non rapporté	0	0,6%	0,3%	-	-		
Score pronostic IMDC à l'inclusion							
0 (Pronostic favorable)	22,9%	22,3%	22,6%	-	-	11,6% ⁴	24%
1-2 (Pronostic intermédiaire)	58,5%	56,7%	57,6%	-	-	63,0% ⁴	55%
3-6 (Pronostic défavorable)	18,6%	20,7%	19,7%	-	-	25,4% ⁴	21%
Non rapporté	0	0,3%	0,2%	-	-	-	-
Sites de métastases d'intérêt							
Poumon	73,7%	75,9%	74,8%	65,6%	57%	61,2%	-
Ganglion lymphatique	40,2%	39,9%	40,1%	15,6%	50%	25,5%	-

Os	24,1%	22,0%	23,0%	27,5%	46%	24,1%	-
Foie	22,6%	16,2%	19,4%	16,2%	30%	20,1%	-
Surré-le	11,1%	11,0%	11,1%	15,6%	-	-	-
Antécédents de traitements non pharmacologiques, (%)							
Néphrectomie	68,7%	71,0%	69,9%	85,4%	-	-	-
Radiothérapie	14,2%	13,7%	14,0%	17,9%	-	-	-
Nombre de site métastatique, %							
1	19,5%	21,0%	20,3%	-	32%	-	-
2	29,1%	28,4%	28,7%	-	21%	48,7% ⁵	-
≥ 3	51,1%	51,1%	50,4%	-	47%	-	-

¹Dans l'étude SANTORIN, le score ECOG est présenté. Ce score a été transformé en indice de Karnofsky selon les recommandations de l'ESMO (<http://oncologypro.esmo.org/Oncology-in-Practice/Practice-Tools/Performance-Scales>). ; ² Nombre de site ≥2 ; ³Indice inférieur à 80% ; ⁴ Aujourd'hui, c'est la classification IMDC qui s'impose comme celle la plus utilisée en pratique clinique et recommandée en France, même si les résultats des 2 classifications sont très concordants. ⁵Nombre de site supérieur à 2.

Tableau 9 Mise en regard des principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude CheckMate 9ER à celles des patients français issus de l'essai clinique Keynote 426

	CheckMate 9ER		Keynote 426 (Patients français)
	Nivolumab + cabozan- tinib	Sunitinib	Pembrolizumab + ax- itinib
N	323	328	85
Age médian lors de la mise sous traitement, années	62	61	66
Sexe, % homme	77,1	70,7	72,9
Indice de Karnofsky*, %			
90-100	79,6	73,3	69,4
70-90	20,4	26,5	30,6
Patients ayant bénéficié d'une ne- phrectomie, %	68,7	71,0	-
Score pronostic (IMDC), %			
Favorable	22,9	22,3	42,4
Intermédiaire	58,5	56,7	42,4
Défavorable	18,6	20,7	15,3
Sites métastatiques les plus fré- quents, %			
Poumons	73,7	79,9	74,1
Ganglion lymphatique	40,2	39,9	55,3
Foie	22,6	16,2	17,6
Os	24,1	22,0	27,1

4.2.2. Estimation des courbes de survie

Sources de données

1. Essai pivot CheckMate 9ER

Les résultats présentés ci-dessous sont issus de l'extraction de base du 10/09/2020 correspondant à une analyse de suivi de l'étude CheckMate 9ER.

Critère de jugement principal

Survie sans progression évaluée par le BICR

A la date de l'extraction de base du 10/09/2020, un total de 381 événements de progression a été observé, 175 dans le groupe nivolumab + cabozantinib (54,2%) et 206 dans le groupe sunitinib (62,8%). La réduction du risque de progression observée avec nivolumab + cabozantinib lors de l'analyse principale était maintenue lors de cette analyse de suivi (HR=0,52, IC95[0,43 ; 0,64]). Les taux de SSP à 6 mois (78,8% vs 59,4%), à 12 mois (56,4% vs 37,1%) et à 18 mois (46,3% vs 24,7%) étaient plus élevés dans le groupe nivolumab + cabozantinib que dans le groupe sunitinib. De même, la médiane de survie sans progression était plus longue dans le groupe nivolumab + cabozantinib (16,95 mois vs 8,31 mois).

Tableau 10 Résultats sur le critère principal de survie sans progression à l'extraction de base du 10/09/2020 - Étude CheckMate 9ER

	Nivolumab + cabozantinib	Sunitinib
N	323	328
Nombre d'événements, n (%)	175 (54,2)	206 (62,8)
HR	0,52	
[IC95]	[0,43 ; 0,64]	
Taux de survie sans progression à :		
6 mois % [IC95]		
12 mois % [IC95]	78,8 [73,9 ; 82,9]	59,4 [53,7 ; 64,7]
18 mois % [IC95]	56,4 [50,8 ; 61,7]	37,1 [31,6 ; 42,5]
	46,3 [40,6 ; 51,9]	24,7 [19,7 ; 30,0]
Médiane de survie sans progression (mois)	16,95	8,31
[IC95]	[12,58 ; 19,38]	[6,93 ; 9,69]
Nombre de patients censurés, n (%)	148 (45,8)	122 (37,2)
N'ayant pas d'évaluation de la tumeur à l'initiation	1 (0,3)	5 (1,5)
N'ayant pas d'évaluation de la tumeur après l'initiation	4 (1,2)	13 (4,0)
Ayant reçu un autre traitement anticancéreux	23 (7,1)	47 (14,3)
Toujours sous traitement	99 (30,7)	44 (13,4)
En cours de suivi	18 (5,6)	8 (2,4)
Sortie d'étude	3 (0,9)	5 (1,5)

Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Survie globale

A la date de l'extraction de base du 10/09/2020, un total de 202 décès a été observé, 86 dans le groupe nivolumab + cabozantinib (26,6%) et 116 dans le groupe sunitinib (35,4%) (Tableau 11).

La réduction du risque de décès observée avec nivolumab + cabozantinib lors de l'analyse principale était maintenue lors de cette analyse de suivi (HR=0,66, IC95[0,50 ; 0,87]).

Les taux de SG à 6 mois (93,1% vs 86,2%), à 12 mois (85,8% vs 75,7%) et à 18 mois (79,3% vs 69,0%) étaient plus élevés dans le groupe nivolumab + cabozantinib que dans le groupe sunitinib. Par ailleurs, avec une médiane de suivi de 23,5 mois, la médiane de survie globale n'était pas atteinte dans le groupe nivolumab + cabozantinib alors qu'elle était de 29,47 mois dans le groupe sunitinib.

Tableau 11 Survie globale à l'extraction de base du 10/09/2020 – Étude CheckMate 9ER

	Nivolumab + cabozantinib	Sunitinib
N	323	328
Nombre de décès, n (%)	86 (26,6)	116 (35,4)
HR [IC95]	0,66 [0,50 ; 0,87]	
Taux de survie à :		
6 mois % [IC95]	93,1 [89,7 ; 95,4]	86,2 [81,9 ; 89,5]
12 mois % [IC95]	85,8 [81,4 ; 89,2]	75,7 [70,5 ; 80,0]
18 mois % [IC95]	79,3 [74,3 ; 83,4]	69,0 [63,6 ; 73,8]
Médiane de survie globale (mois) [IC95]	NA [NA ; NA]	29,47 [28,35 ; NA]
Nombre de patients censurés, n (%)	237 (73,4)	212 (64,6)
Toujours sous traitement, dont :		
sans progression	144 (44,6)	71 (21,6)
avec progression	119 (36,8)	59 (18,0)
En cours de suivi	25 (7,7)	12 (3,7)
Sortis d'étude, dont :		
perdu de vue	77 (23,8)	120 (36,6)
retrait de consentement	16 (5,0)	21 (6,4)
autre	9 (2,8)	15 (4,6)
	3 (0,9)	2 (0,6)
	4 (1,2)	4 (1,2)

2. Méta-analyse en réseau

Pour comparer l'efficacité de l'association nivolumab + cabozantinib à l'ensemble des traitements de 1^{ère} ligne du CCR métastatique retenus dans l'évaluation médico-économique une méta-analyse en réseau (NMA) a été réalisée, afin de prendre en compte les comparateurs non inclus dans l'essai CheckMate 9ER.

Cette comparaison indirecte permet d'établir des estimations des effets traitements relatifs des stratégies de 1^{ère} ligne du CCR métastatique sur deux critères : la SG et la SSP.

Méthode d'estimation

Le réseau final obtenu présente les traitements comparés et les études retenues pour la SSP et la SG. Au total, 4 études contenaient suffisamment de données pour ces critères (courbes de Kaplan-Meier) pour être incluses dans l'analyse principale permettant la comparaison des 5 traitements retenus dans cette évaluation (Figure 1).

Figure 1 Réseau de la NMA pour la SSP et la SG

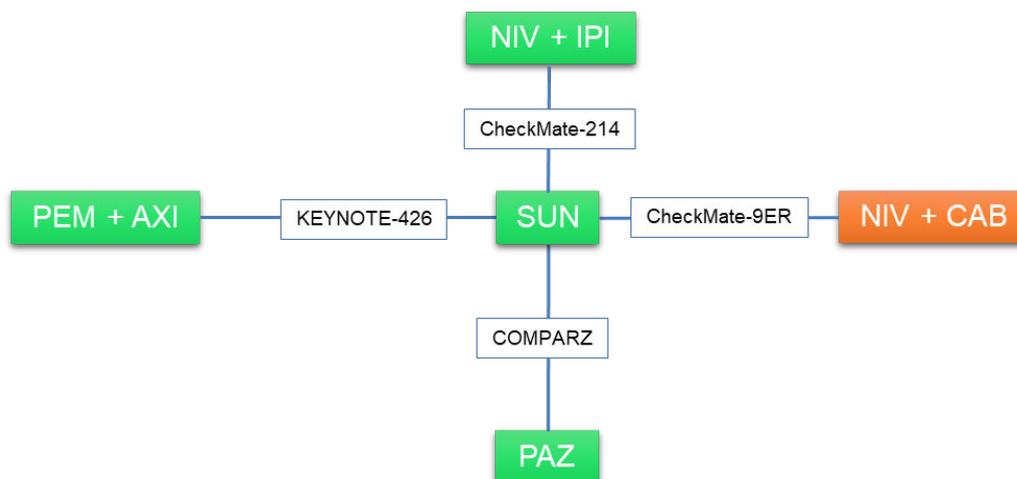


Tableau 12 Données d'entrée de la méta-analyse en réseau

Publications	Essai	Bras de l'étude	Disponibilité des Kaplan-Meier
Données BMS	CheckMate 9ER	Nivolumab + cabozantinib (n=323)	SSP
		Sunitinib (n=328)	SG
Données BMS	CheckMate 214	Nivolumab + ipilimumab (n=550)	SSP
		Sunitinib (n=546)	SG
Motzer et al. 2013	COMPARZ	Pazopanib (n=557)	SSP
		Sunitinib (n=553)	SG
Plimack et al. 2020	Keynote 426	Pembrolizumab + axitinib (n=432)	SSP
		Sunitinib (n=429)	SG

SG : Survie globale ; SSP : Survie sans progression.

Conclusion de l'analyse de la proportionnalité des risques : L'hypothèse de proportionnalité des risques n'étant pas vérifiée pour l'ensemble des traitements, pour la SSP et la SG, une NMA selon l'approche des polynômes fractionnaires (PF) a été conduite.

Hypothèse de proportionnalité des risques pour la survie sans progression

Le tableau ci-dessous présente l'ensemble des étapes de vérification de l'hypothèse des risques proportionnels pour la SSP. L'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas vérifiée dans l'essai CheckMate 214.

Tableau 13 Etapes permettant la vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques pour la SSP

Etude	Nom de l'essai	Traitement	Test de Grambsch et Therneau (Suggestion de violation de l'hypothèse? [P-value])	Test des résidus de Schoenfeld (pente non nulle)	Courbes de log-risque cumulé (croisement des courbes)	Violation de l'hypothèse de proportionnalité ?
-	CheckMate 9ER (DBL SEPT 2020)	Nivolumab + cabozantinib	Non [p=0,1620]	Non	Non	Non
		Sunitinib				
Motzer 2013, 2014	Comparz	Pazopanib	Non [p=0,3366]	Non	Oui	Non
		Sunitinib				
-	CheckMate 214	Nivolumab + Ipilimumab	Non [p=0,4600]	Oui	Oui	Oui
		Sunitinib				
Plimack 2020	Keynote 426	Pembrolizumab + Axitinib	Non [p=0,7928]	Non	Non	Non
		Sunitinib				

Vérification de l'hypothèse pour la survie globale

Le tableau ci-dessous présente l'ensemble des étapes de vérification de l'hypothèse des risques proportionnels pour la SG. L'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas vérifiée dans l'essai CheckMate 214, ni dans l'essai Keynote 426.

Tableau 14 Etapes permettant la vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques pour la SG

Etude	Nom de l'essai	Traitement	Test de Grambsch et Therneau (Suggestion de violation de l'hypothèse? [P-value])	Test des résidus de Schoenfeld (pente non nulle?)	Courbes de log-risque cumulé (Est-ce que les courbes se croisent)	Violation de l'hypothèse de proportionnalité ?
-	CheckMate 9ER (DBL SEPT 2020)	Nivolumab + cabozantinib	Oui [0.0420]	Non	Non	Non
		Sunitinib				
Motzer 2013	Comparz	Pazopanib	Non [0.2035]	Non	Oui	Non
		Sunitinib				

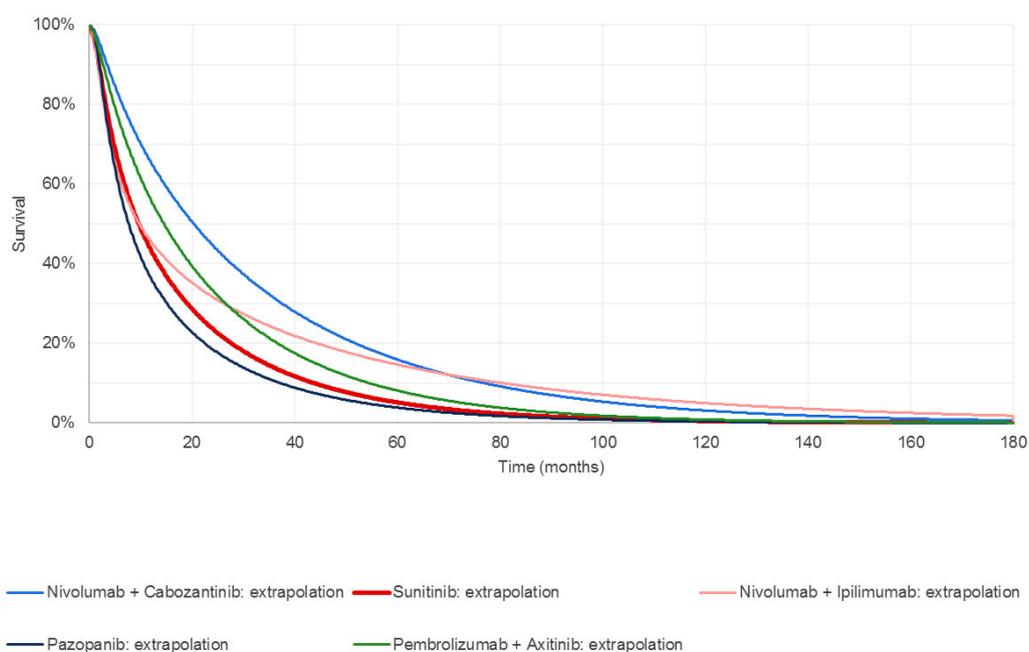
-	CheckMate 214	Nivolumab + Ipilimumab	Oui [0.0001]	Oui	Oui	Oui
		Sunitinib				
Plimack 2020	Keynote 426	Pembrolizumab + Axitinib	Non [0.0320]	Oui	Oui	Oui
		Sunitinib				

Résultats pour la survie sans progression

Tableau 15 Ajustement statistique (DIC) des deux meilleurs modèles de PF pour la SSP

Modèle	P1	P2	DIC
Analyse de référence	-1	-2	728,6
Analyse de sensibilité	-2	-2	738,7

Figure 2 Extrapolation des données de SSP à 15 ans

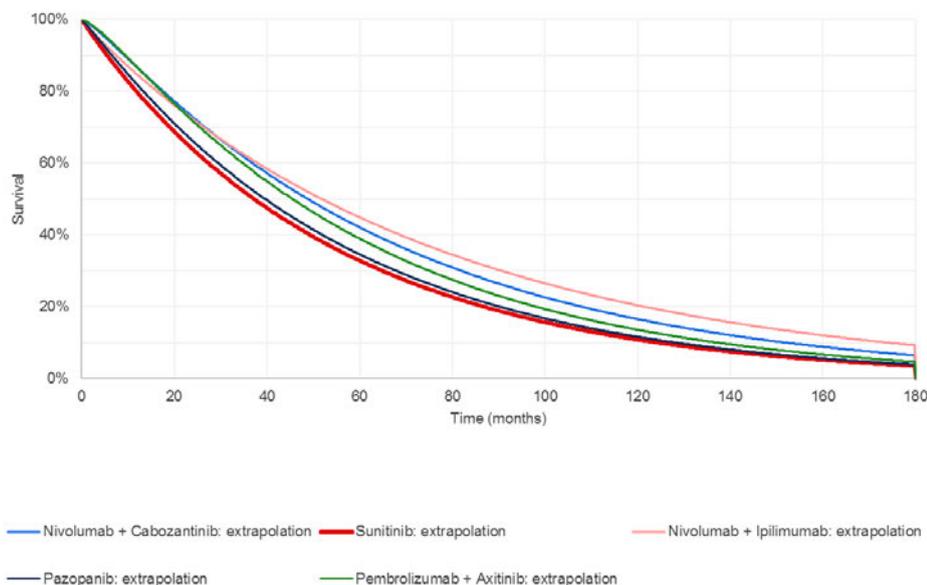


Résultats pour la survie globale

Tableau 16 Ajustement statistique (DIC) des deux meilleurs modèles de PF pour la SG

Modèle	P1	DIC
Analyse de référence	-1	845,6
Analyse de sensibilité	-2	837,9

Figure 3 Extrapolation des données de SG à 15 ans



4.2.3. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Sources de données

Tableau 17 Etats des lieux des données de tolérance

Traitements	Etude clinique	Catégories d'EI	Grade des EI
Nivolumab + cabozantinib	CheckMate 9ER <i>(rapport de l'étude clinique à la date d'extraction de base du 10/09/2020 (19))</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Toutes causes <input checked="" type="checkbox"/> Liés au traitement	<input checked="" type="checkbox"/> Tous grades <input checked="" type="checkbox"/> Grade 1-2 <input checked="" type="checkbox"/> Grade 3-4 <input checked="" type="checkbox"/> Grade 5
	Sunitinib	CheckMate 9ER <i>(rapport de l'étude clinique à la date d'extraction de base du 10/09/2020 (19))</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Toutes causes <input checked="" type="checkbox"/> Liés au traitement
	CheckMate 214 (61)	<input checked="" type="checkbox"/> Toutes causes <input checked="" type="checkbox"/> Liés au traitement	<input checked="" type="checkbox"/> Tous grades <input checked="" type="checkbox"/> Grade 1-2 <input checked="" type="checkbox"/> Grade 3-4 <input checked="" type="checkbox"/> Grade 5
	Keynote 426 <i>(Powles et al.2020 (54) et Rini et al.2019 (9))</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Toutes causes <input checked="" type="checkbox"/> Liés au traitement	<input checked="" type="checkbox"/> Grade 1-2 <input checked="" type="checkbox"/> Grade 3 <input checked="" type="checkbox"/> Grade 4 <input checked="" type="checkbox"/> Grade 5
	Comparz <i>(Motzer et al. 2013)</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Toutes causes <input type="checkbox"/> Liés au traitement	<input checked="" type="checkbox"/> Tous grades <input checked="" type="checkbox"/> Grade 3-4

Pembro- lizumab + axiti- nib	Keynote 426 (Powles et al.2020 (54) et Rini et al.2019 (9))	<input checked="" type="checkbox"/> Toutes causes <input checked="" type="checkbox"/> Liés au traitement	<input checked="" type="checkbox"/> Grade 1-2 <input checked="" type="checkbox"/> Grade 3 <input checked="" type="checkbox"/> Grade 4 <input checked="" type="checkbox"/> Grade 5
Nivolumab + Ipilimumab	CheckMate 214 (61)	<input checked="" type="checkbox"/> Toutes causes <input checked="" type="checkbox"/> Liés au traitement	<input checked="" type="checkbox"/> Tous grades <input checked="" type="checkbox"/> Grade 1-2 <input checked="" type="checkbox"/> Grade 3-4 <input checked="" type="checkbox"/> Grade 5
Pazopanib	Comparz (Motzer et al. 2013)	<input checked="" type="checkbox"/> Toutes causes <input type="checkbox"/> Liés au traitement	<input checked="" type="checkbox"/> Tous grades <input checked="" type="checkbox"/> Grade 3-4

- Les EI liés aux traitements tous grades confondus observés chez au moins 15% des patients
- Et les EI liés aux traitements de grade 3-4 observés chez au moins 5% des patients.

Tableau 18 EI toutes causes de grade 1-2 et 3-4 considérés dans le modèle et fréquence de survenue associées

Type d'EI	Nivolumab + ca- bozantinib		Sunitinib		Pazopanib		Pembrolizumab + axitinib		Nivolumab + ipili- mumab	
	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4
ALAT	24,06%	5,63%	18,33%	2,95%	41,52%	17,33%	13,52%	13,29%	7,86%	5,30%
Anémie	14,38%	2,19%	28,12%	5,85%	28,70%	2,17%	7,23%	0,70%	10,79%	3,47%
ASAT	23,75%	3,75%	24,73%	2,08%	47,65%	12,45%	19,11%	6,99%	9,51%	3,66%
Asthénie	18,13%	4,38%	12,53%	3,01%	6,32%	2,35%	12,59%	2,56%	14,08%	2,56%
Augmentation des lipases	10,63%	7,19%	2,8%	3,12%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	6,76%	12,07%
Diarrhée	56,25%	8,44%	47,37%	6,13%	53,97%	8,84%	45,22%	9,09%	36,38%	4,75%
Diminution de l'appétit	28,44%	1,88%	28,45%	1,75%	35,92%	1,44%	26,81%	2,80%	20,84%	1,83%
Diminution des pla- quettes	5,63%	0,00%	7,44%	4,60%	0,00%	0,00%	3,50%	0,23%	1,83%	0,18%
Dysgueusie	23,75%	0,00%	28,39%	0,05%	25,63%	0,18%	10,72%	0,23%	6,03%	0,00%
Elévation du taux d'amy- lase	11,88%	4,38%	5,38%	4,09%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	7,9%	6,4%
Dysphonie	17,50%	0,31%	2,90%	0,05%	0,00%	0,00%	25,17%	0,23%	3,66%	0,00%
Syndrome mains-pieds	32,50%	7,50%	36,11%	8,59%	23,65%	5,78%	22,84%	5,13%	1,65%	0,18%
Fatigue	29,38%	3,44%	39,28%	10,67%	43,86%	10,65%	35,66%	2,80%	39,49%	6,40%
Hypertension	22,81%	13,44%	26,04%	16,68%	31,59%	14,80%	22,38%	22,14%	7,31%	3,66%

Hyponatrémie	6,88%	9,38%	3,16%	3,52%	0,0%	0,0%	0,0%	1,2%	2,6%	4,4%
Hypophosphatémie	8,44%	5,94%	3,75%	1,41%	0,0%	0,0%	0,9%	0,5%	2,4%	1,1%
Hypothyroïdisme	35,31%	0,31%	28,06%	0,27%	12,09%	0,00%	35,20%	0,23%	17,92%	0,37%
Inflammation des muqueuses	20,94%	0,94%	23,52%	2,57%	10,47%	0,54%	12,35%	0,93%	3,47%	0,18%
Nausée	28,13%	0,63%	38,13%	1,42%	42,42%	2,17%	26,81%	0,93%	28,34%	2,01%
Neutropénie	4,38%	0,63%	21,61%	10,12%	32,13%	4,51%	1,63%	0,23%	0,55%	0,18%
Protéinurie	7,81%	3,13%	6,67%	2,13%	13,54%	4,15%	14,69%	2,80%	0,91%	0,00%
Prurit	20,31%	0,31%	5,42%	0,00%	0,00%	0,00%	14,92%	0,23%	35,10%	0,55%
Rash	20,63%	2,19%	15,48%	0,33%	16,79%	0,72%	13,99%	0,23%	25,41%	1,83%
Stomatite	15,63%	2,50%	23,80%	2,19%	13,18%	0,72%	14,92%	0,70%	6,03%	0,00%
Thrombocytopenie	7,50%	0,63%	27,52%	9,90%	37,36%	3,61%	2,56%	0,00%	1,10%	0,37%
Vomissements	16,56%	1,88%	22,59%	1,86%	25,99%	1,99%	14,92%	0,23%	20,29%	0,91%

Durées de traitement

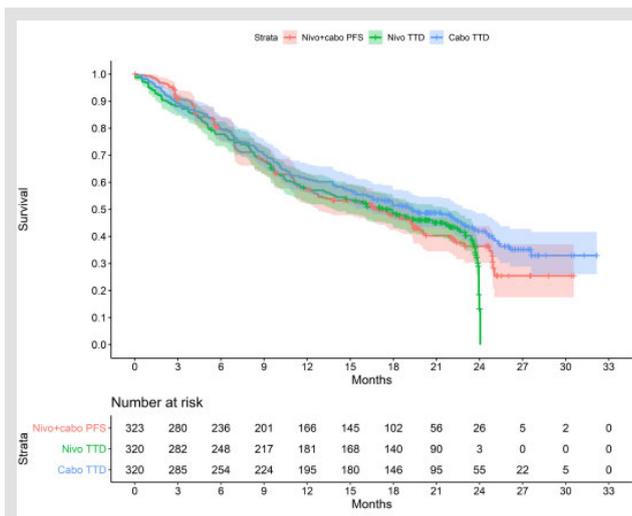
Compte tenu :

- De la superposition des courbes de PFS et de TTD issues de CheckMate 9ER ;
- Des recommandations de continuer le traitement jusqu'à progression (ou toxicité inacceptable) dans les RCPs ;
- De l'absence des courbes de TTD pour les comparateurs (pembrolizumab + axitinib et pazopanib),

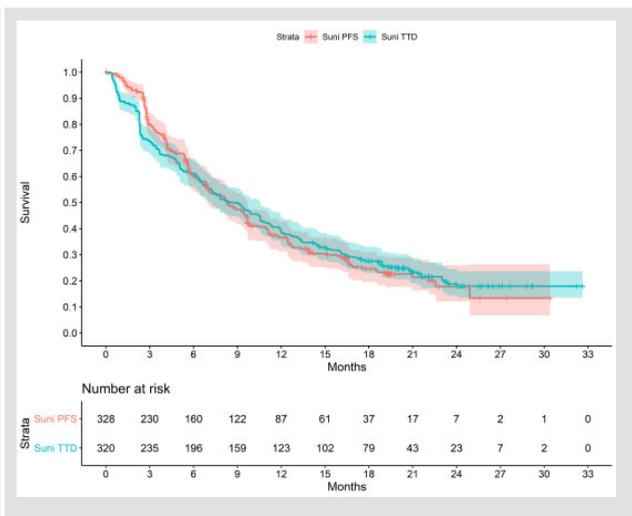
La durée de l'ensemble des traitements modélisés (intervention évaluée et comparateurs) a été considérée équivalente à la SSP.

Par ailleurs, des règles d'arrêt de traitement sont fixées, en accord avec les règles d'arrêt de traitement dans les essais cliniques :

- pembrolizumab : durée maximale de 2 ans ;
- nivolumab : durée maximale de 2 ans également ;



Courbes de Kaplan-Meier de temps jusqu'à l'arrêt de traitement et de survie sans progression de l'association nivolumab + cabozantinib



Courbes de Kaplan-Meier de temps jusqu'à l'arrêt de traitement et de survie sans progression de sunitinib.

Instauration d'un traitement post-progression

Afin de privilégier une approche conservatrice, il est estimé dans le modèle que la proportion de patients recevant un traitement de 2^e ligne ou plus est de 60,9%, quel que soit le traitement de 1^{ère} ligne. Cette proportion a été estimée comme la moyenne des proportions observées dans les essais cliniques CheckMate 214 et Keynote 426, quel que soit le traitement reçu (nivolumab + ipilimumab, sunitinib, pembrolizumab + axitinib).

La distribution des traitements de 2^e ligne ou plus est issue des essais cliniques suivants :

- CheckMate-9ER pour les patients traités en 1^{ère} ligne par nivolumab + cabozantinib ;
- CheckMate-214 pour les patients traités par nivolumab + ipilimumab ;
- Keynote-426 pour les patients traités par pembrolizumab + axitinib ;
- La moyenne des données des trois essais pour le bras sunitinib ;
- Enfin, il est fait l'hypothèse que la distribution des traitements ultérieurs pour les patients traités en 1^{ère} ligne par pazopanib est identique à celle des patients traités par sunitinib.

La répartition entre les traitements a été recalculée en excluant les molécules non disponibles ou non utilisées en France.

La durée moyenne de traitement pour les lignes de traitement ultérieures a été estimée à 10,0 mois (43,5 semaines) à partir d'une étude de marché réalisée en France (N=156).

Tableau 19 Répartition des traitements de seconde ligne

Traitements de 1ère ligne	Traitements de seconde ligne				
	Axitinib	Cabozantinib	Nivolumab	Pazopanib	Sunitinib
Nivolumab + cabozantinib	42,1%	2,6%	34,2%	23,7%	42,1%
Sunitinib	25,7%	24,7%	82,5%	12,9%	16,5%
Nivolumab + ipilimumab	39,6%	35,6%	26,4%	42,4%	51,6%
Pazopanib	25,7%	24,7%	82,5%	12,9%	16,5%
Pembrolizumab + axitinib	28,4%	28,4%	18,6%	28,4%	28,4%

4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.3.1. Sources de données

Dans le modèle, des valeurs d'utilité sont attribuées aux états de santé « Survie sans progression (SSP) » et « Survie post-progression (SPP) ». De plus, des désutilités liées aux EI et une désutilité liée au mode d'administration par voie intraveineuse issues de la littérature ont été considérées.

4.3.2. Méthode d'estimation

Tableau 20 Valeurs moyennes d'utilité EQ-5D-3L issues de CheckMate 9ER, estimées d'après un MMRM sur l'état de progression et valorisées selon la matrice de pondération française

Etat de santé/statistique	Total (N=651)
Pré-progression	
N	5044
Moyenne (écart-type)	0,735 (0,010)
IC 95%	(0,716 ; 0,755)
Post-progression	
N	1264
Moyenne (écart-type)	0,701 (0,011)
IC 95%	(0,679 ; 0,723)

Tableau 21 Désutilités issues de l'étude sélectionnée

EI	Valeur de désutilité	Référence
Anémie	0,119	Swinburn et al 2010
Diarrhée	0,261	
Dysphonie	0,227	
Fatigue	0,204	
Hypertension	0,153	
Inflammation des muqueuses	0,269	

Nausée	0,255
Vomissements	0,255

Tableau 22 Estimation de valeurs de désutilité par rapprochements entre EI

EI non documentés	EI de référence	Valeur de désutilité	Référence
Asthénie	Fatigue	0.204	Swinburn et al 2010
Diminution de l'appétit	Inflammation des muqueuses	0.269	
Stomatite			
Dysgueusie			
Prurit	Nausée	0.255	

Pour les traitements administrés par voie intraveineuse, une désutilité spécifique a été appliquée, estimée à -0,037 d'après l'étude de Matza et al.

Tableau 23 Décrément de QALY inclus dans le modèle (nivolumab + cabozantinib, nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib)

Ei	Désutilité	Durée médiane de résolution (en jours)	Décrément de QALY
ALAT	0,000	42,0	0,000
Anémie	0,119	87,0	0,028
ASAT	0,000	29,0	0,000
Asthénie	0,204	37,0	0,021
Augmentation de l'amylase	0,000	169,0	0,000
Augmentation des lipases	0,000	85,0	0,000
Diarrhée	0,261	21,0	0,015
Diminution de l'appétit	0,269	22,0	0,016
Diminution des plaquettes	0,227	22,0	0,014
Dysgueusie	0,269	30,0	0,022
Dysphonie	0,227	105,0	0,065
Syndrome mains-pieds	0,326	48,5	0,043
Fatigue	0,204	43,0	0,024
Hypertension	0,153	218,0	0,091
Hyponatrémie	0,227	43,0	0,027
Hypophosphatémie	0,227	43,0	0,027
Hypothyroïdisme	0,227	18,0	0,011
Inflammation des muqueuses	0,269	22,0	0,016
Nausée	0,255	9,0	0,006
Neutropénie	0,227	53,0	0,033

Protéinurie	0,227	446,0	0,277
Prurit	0,255	467,0	0,326
Rash	0,227	11,5	0,007
Stomatite	0,269	30,0	0,022
Thrombocytopénie	0,227	26,0	0,016
Vomissements	0,255	12,0	0,008

Tableau 24 Décrément de QALY inclus dans le modèle (Sunitinib, Pazopanib)

Ei	Désutilité	Durée médiane de résolution (en jours)	Décrément de QALY
ALAT	0,000	18,0	0,000
Anémie	0,119	139,0	0,045
ASAT	0,000	29,0	0,000
Asthénie	0,204	56,0	0,031
Augmentation de l'amylase	0,000	39,5	0,000
Augmentation des lipases	0,000	29,0	0,000
Diarrhée	0,261	21,5	0,015
Diminution de l'appétit	0,269	36,5	0,027
Diminution des plaquettes	0,227	22,0	0,014
Dysgueusie	0,269	34,0	0,025
Dysphonie	0,227	105,0	0,065
Syndrome mains-pieds	0,326	32,0	0,029
Fatigue	0,204	43,0	0,024
Hypertension	0,153	41,0	0,017
Hyponatrémie	0,227	23,0	0,014
Hypophosphatémie	0,227	22,5	0,014
Hypothyroïdisme	0,227	43,0	0,027
Inflammation des muqueuses	0,269	59,0	0,043
Nausée	0,255	9,0	0,006
Neutropénie	0,227	23,0	0,014
Protéinurie	0,227	29,0	0,018
Prurit	0,255	467,0	0,326
Rash	0,227	11,5	0,007
Stomatite	0,269	34,0	0,025
Thrombocytopénie	0,227	26,0	0,016
Vomissements	0,255	5,0	0,003

Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation de la qualité de vie

Tableau 25 Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie

Libellé	Hypothèse	Justification/ référence	Sensibilité
Score d'utilité associés aux états du modèle	Indépendant du traitement reçu (un MMRM sur l'état de progression et valorisées selon la matrice de pondération française)	Prise en compte la dépendance entre les réponses aux questionnaires d'un même patient	5 analyses - Utilité moyenne par état de santé issues de l'étude CheckMate 9ER sans ajustement par un MMRM -Utilité par état de santé issues du MMMR CheckMate 9ER incluant la variable traitement -Utilités par états de santé issues du MMMR CheckMate 214 -Utilités par états de santé issues du MMMR Keynote 426 - Utilité ajustées à l'âge
Désutilités associée aux évènements indésirables	En l'absence de désutilité identifiée pour un EI un rapprochement d'EI ou une valeur moyenne du décrétement des autres est utilisé	Absence de données	Aucune
	Intégration de la désutilité associée aux EI	Les utilités relatives aux états de santé n'intègrent pas la désutilité spécifique aux traitements du fait des EI.	Absence de désutilité pour l'analyse incluant la variable traitement

4.4. Mesure et valorisation des coûts

4.4.1. Coûts pris en compte

Cette évaluation économique intègre les coûts suivants :

- Coût de traitement (i.e. acquisition, administration) ;
- Coût de suivi du patient (i.e. consultations médicales, examens biologiques, imageries médicales) ;
- Coût de prise en charge des évènements indésirables ;
- Coût des traitements ultérieurs ;
- Coût de transport ;
- Coût de fin de vie.

4.4.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euros₂₀₂₀.

Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Tableau 26 Coûts d'acquisition des traitements administrés par voie intraveineuse.

Traitement	Conditionnement	Coût / flacon (PPTTC)(€2020)	Coût/mg (PPTTC) (€2020)
Nivolumab	10mg/mL - 24mL	2 481,18€	10,34€
Ipilimumab	5mg/mL - 10mL	2 930,27€	58,61€
Pembrolizumab	25mg/mL - 4mL	2 647,04€	26,47€

PPTT : Prix public toutes taxes comprises

Tableau 27 Coûts d'acquisition des traitements administrés par voie orale.

Traitement	Conditionnement	Coût / boîte (incluant l'honoraire de dispensation) (€2020)	Coût/mg (€2020)
Pazopanib	400 mg – 30 cp	1 307,70€	0,11€
	400 mg - 60 cp	2 553,68€	0,11€
Sunitinib	50mg - 28 cp	3 757,63€	2,68€
Cabozantinib	40mg - 30 cp	4,846,07€	4,04€
Axitinib	5mg – 56 cp	3 232,35€	11,54€

Cp = comprimé

Tableau 28 Coûts d'acquisition par semaines des traitements inclus dans l'analyse d'efficience

Stratégies	Administration	Posologie	Distribu-tion	Coût par semaine
Nivolumab + cabozantinib				
Nivolumab	IV	240 mg toutes les 2 semaines	50%	1 240,59€
		480 mg toutes les 4 semaines	50%	1 240,59€
Cabozantinib	orale	40 mg par jour	NA	1 130,75€
Sunitinib				
	orale	50 mg/jour pendant 4 semaines et 2 semaines sans traitement	NA	626,27 €
Nivolumab + ipilimumab				
Nivolumab	IV	3 mg/kg toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses	NA	825,38 €
		240 mg toutes les 2 semaines	50%	1 240,59€
		480 mg toutes les 4 semaines	50%	1 240,59€

Ipilimumab	IV	1 mg/kg toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses	NA	1 559,63 €
Pazopanib*				
	orale	800 mg par jour	NA	601,66€
Pembrolizumab + axitinib				
Pembrolizumab	IV	200 mg toutes les 3 semaines	NA	1 764,69€
Axitinib		5 mg BID	NA	808,09€

*Le coût d'acquisition de pazopanib a été pondéré à partir des données de vente issues de Medic'AM. Le conditionnement contenant 30 gélules était prescrit dans 57,42% des cas et le conditionnement contenant 60 gélules dans 42,58% des cas.

Tableau 29 Coûts d'administration des chimiothérapies

Consommation de soins	Coût total hors structure (€2018)	Coût des molécules en sus (€2018)	Différence exprimé en €2020	Coût pondéré public/privé (€2020)
Etablissement publics	1 171,00€	699,00€	473,38€	428,65€
Etablissement privés	939,00€	690,00€	249,73€	

Réutilisation des reliquats

Durant la phase d'induction du traitement par nivolumab + ipilimumab (i.e. les 3 premiers mois de traitement), la posologie est dépendante du poids du patient. Une perte de reliquat peut avoir lieu uniquement durant cette phase, la posologie de nivolumab étant fixe durant la phase de maintenance (240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines). Il est donc attendu que l'impact de la réutilisation ou de la perte totale des reliquats soit faible.

Une étude a été menée à l'Institut Gustave Roussy afin d'estimer la perte globale de plusieurs traitements biologiques, dont nivolumab. Au total, sur une période de 3 mois allant d'avril à juin 2016, la dose cumulée prescrite de nivolumab avait été de 53 647 mg mais la dose cumulée réellement consommée avait atteint 54 220 mg. La différence, représentant la perte de reliquat, était de 1,06% (573 mg).

Pour ipilimumab, aucune étude similaire n'a été identifiée. Une hypothèse de perte de reliquat similaire à celle de nivolumab a été retenue.

Dans l'analyse de référence, le coût par dose a donc été augmenté de 1,06% pour les 2 traitements de l'association (i.e. nivolumab, ipilimumab).

Coût de suivi de la pathologie

Les ressources consommées ont été recueillies d'après des avis d'experts consultés pour le dossier médico-économique de nivolumab + ipilimumab.

Consultations médicales

Tableau 30 Coût d'une consultation chez un médecin généraliste estimé à partir de l'Open-DAMIR

Ressources	Honoraires avec dépassements (€2018)	Nombre de consultations	Coût unitaire (€2018)	Coût unitaire actualisé (€2020)
Consultation générale	8 107 982 667,65€	245 486 815	33,03€	33,12€

Tableau 31 Coût d'une consultation chez un oncologue médical estimé à partir de l'Open-DAMIR

Ressources	Honoraires avec dépassements (€2018)	Nombre de consultations	Coût unitaire (€2018)	Coût unitaire actualisé (€2020)
Consultations spécialiste	42 929 883.84€	1 122 668	38,24€	38,35€

Examen de biologie

Tableau 32 Coûts unitaires du bilan biologique issus de la NABM réalisé à l'initiation du traitement

Intitulé des consommations de ressources	Code	Coefficient	Coût (€2020)
Examens biologiques			
Phosphatases alcalines (ph.Alc)	0514	6B	1,62
Lactate déshydrogénase (LDH)(sang)	0521	7B	1,89
Cortisol (sang)	0462	50B	13,50
Hemogramme y compris les plaquettes (NFS,NFP)	1104	25B	6,75
Ionogramme complet (Na + K + Cl + CO2 + protides)	1610	22B	5,94
Urée (sang)	0591	6B	1,62
Créatinine (sang)	0592	6B	1,62
Transaminase (ALAT, ASAT, TGP et TGO) (sang)	0522	10B	2,70
Gamma glutamyl transferase (GAMMAT GT, GGT) (sang)	0519	6B	1,62
Bilirubine (sang)	1601	8B	2,16
TSH	1208	24B	6,48
Glycémie (sang)	0519	5B	1,35
Calcium (sang)	1601	6B	1,62
Albumine (sang)	1806	6B	1,62
Lipasémie (sang)	0524	6B	1,62
Thyroxine libre (T4 libre)	1207	27B	7,29
Sérologie VHB, diagnostic d'une infection récente (cytolyse aigue)	4710	100B	27,00
Sérologie VHC, sérodiagnostic de dépistage des anticorps anti-VHC par technique EIA	3784	48B	12,96
Forfaits supplémentaires			

Forfait de prise en charge pré-analytique du patient	9005	17B	4,59€
Forfait de sécurité pour échantillon sanguin	9105	5B	1,35€
Prélèvements par ponction veineuse directe	9070	1,5TB	3,78
Total			109,08€

Tableau 33 Coûts unitaires du bilan biologique issus de la NABM réalisé au cours du suivi des patients en pré progression et post-progression

Intitulé des consommations de ressources	Code	Coefficient	Coût (€2020)
Examens biologiques			
Hemogramme y compris les plaquettes (NFS,NFP)	1104	25B	6,75
Ionogramme complet (Na + K + Cl + CO2 + protides)	1610	22B	5,94
Urée (sang)	0591	6B	1,62
Créatinine (sang)	0592	6B	1,62
Transaminase (ALAT, ASAT, TGP et TGO) (sang)	0522	10B	2,70
Gamma glutamyl transferase (GAMMAT GT, GGT) (sang)	0519	6B	1,62
Bilirubine (sang)	1601	8B	2,16
TSH	1208	24B	6,48
Glycémie (sang)	0519	5B	1,35
Calcium (sang)	1601	6B	1,62
Albumine (sang)	1806	6B	1,62
Lipasémie (sang)	0524	6B	1,62
Thyroxine libre (T4 libre)	1207	27B	7,29
Forfaits supplémentaires			
Forfait de prise en charge pré-analytique du patient	9005	17B	4,59€
Forfait de sécurité pour échantillon sanguin	9105	5B	1,35€
Prélèvements par ponction veineuse directe	9070	1,5TB	3,78
Total			52,11€

Imagerie médicale

Tableau 34 Détail du coût de la scanographie retenu dans le modèle médico-économique

Ressource	Coût de l'acte (€2020)	Coefficient de radiologue	Forfait technique	Coût unitaire (€2020)
Scanner	50,54€	15,8%	54,81€	113,33€

Coût de prise en charge des effets indésirables

El de grade 1-2

Les Els de grade 1-2 ont été valorisés d'après l'étude de Mickisch et al.

El de grade 3-4

Tableau 35 Coût des événements indésirables par grade (incluant les coûts de transport pour les Els de grade 3-4)

Type d'Els	Grade	Coût ENC(2020)	Référence
Anémie	1-2	1 656,82€	Mickish et al. 2010 (indexé en 2020)
	3-4	2 080,16€	ENC 2018 (indexé en 2020)
Asthénie	1-2	38,31€	Mickish et al. 2010 (indexé en 2020)
	3-4	1 556,89€	ENC 2018 (indexé en 2020)
Diarrhée	1-2	43,63€	Mickish et al. 2010 (indexé en 2020)
	3-4	2 602,27€	ENC 2018 (indexé en 2020)
Diminution de l'appétit	1-2	38,31€	Mickish et al. 2010 (indexé en 2020)
	3-4	4 155,81€	ENC 2018 (indexé en 2020)
Erythrodysesthésie palmo-plantaire	1-2	37,24€	Mickish et al. 2010 (indexé en 2020)
	3-4	1 979,15€	ENC 2018 (indexé en 2020)
Fatigue	1-2	38,31€	Mickish et al. 2010 (indexé en 2020)
	3-4	1 556,89€	ENC 2018 (indexé en 2020)
Hypertension	1-2	159,62€	Mickish et al. 2010 (indexé en 2020)
	3-4	4 154,45€	ENC 2018 (indexé en 2020)
Hypothyroïdisme	1-2	87,87€	Hypothèse
	3-4	3 279,13	Tarif GHS 2020
Hyponatrémie	1-2	0,00 €	Hypothèse
	3-4	3 793,25 €	ENC 2018 (indexé en 2020)
Hypophosphatémie	1-2	0,00 €	Hypothèse
	3-4	€ 3,793.31	ENC 2018 (indexé en 2020)
Inflammation des muqueuses	1-2	35,12€	Mickish et al. 2010 (indexé en 2020)
	3-4	1 269,95€	ENC 2018 (indexé en 2020)
Nausée	1-2	77,68€	Mickish et al. 2010 (indexé en 2020)
	3-4	1 319,73€	ENC 2018 (indexé en 2020)
Neutropénie	1-2	529,93€	Mickish et al. 2010 (indexé en 2020)
	3-4	3 673,11€	ENC 2018 (indexé en 2020)
Protéinurie	1-2	112,80 €	Mickish et al. 2010 (indexé en 2020)
	3-4	1 516,17€	ENC 2018 (indexé en 2020)

Prurit	1-2	32,99€	Hypothèse (=rash)
	3-4	2 116,53€	ENC 2018 (indéxé en 2020)
Rash	1-2	32,99€	Mickish et al. 2010 (indéxé en 2020)
	3-4	1 412,00€	ENC 2018 (indéxé en 2020)
Stomatite	1-2	32,99€	Mickish et al. 2010 (indéxé en 2020)
	3-4	2 341,34€	ENC 2018 (indéxé en 2020)
Thrombocytopénie	1-2	79,81€	Mickish et al. 2010 (indéxé en 2020)
	3-4	3 745,23€	ENC 2018 (indéxé en 2020)
Vomissements	1-2	77,68€	Mickish et al. 2010 (indéxé en 2020)
	3-4	1 319,73€	ENC 2018 (indéxé en 2020)

Coût des traitements post-progression

Tableau 36 Schéma d'administration et coûts des traitements post-progression

Traitements post-progression	Voie d'administration	Dosage	Fréquence d'administration	Nombre d'administration par cycle	Coûts par administration(€2020)
Axitinib	Orale	5mg	BID	14	57,65€
Cabozantinib	Orale	60mg	Tous les jours	7	161,40€
Nivolumab	IV	240mg	Toutes les 2 semaines	0,50	2 481,18€
	IV	480mg	Toutes les 4 semaines	0,25	
Pazopanib	Orale	800mg	Tous les jours	7	85,76€
Sunitinib	Orale	50mg	Pendant 4 semaines et 2 semaines sans traitement	4,67	156,87€

Coût de transport

Tableau 37 Coût moyen d'un mode de transport

Mode de transport	Dépenses assurance maladie (M€)	Trajets (M€)	Coût moyen assurance maladie (€)	Coûts moyen pondéré d'un trajet simple (€2020)	Coût moyen d'un aller-retour
Ambulance	1 306	14	91	52,29	104,58€
Taxis	1 344	27	49		
VSL	676	21	33		
Autres	107	5	24		

Coût de soins de fin de vie

Tableau 38 Pourcentage de décès en fonction du lieu de vie

Lieu de décès	Distribution (%)
Hopital ou Clinique*	59,20
MCO	83,30
SSR	10,80
HAD	5,80
Maison de retraite	13,50
Maison domicile	26,00
Autres	1,30

*les séjours en psychiatrie ont été exclus

Tableau 39 Coûts ENC de fin de vie

	Coût public/privé (€2020)	Coût public/privé + trajet simple (€2020)
Hopital ou clinique		
MCO	7 652,14€	7 704,43€
SSR	8 726,26€	8 778,55€
HAD	4 852,71€	4 905,00€
Maison de retraite	33,12€	33,12€
Maison domicile	33,12€	33,12€
Autres	33,12€	33,12€

			du coût de structure et du coût associé aux molécules en sus.
Transport	1 aller-retour par hospitalisation	104,58€	Commission des comptes de la Sécurité sociale de juin 2016
Coûts de suivi			
Consultation chez le médecin généraliste	1 fois par trimestre	33,12€	Volume : Hypothèse issue d'avis d'experts Valorisation : Base complète sur les dépenses d'assurance maladie inter régimes (OPEN DAMIR) Dépassement : inclus
Consultation chez l'oncologue	1 fois toutes les 4 semaines (transport inclus)	142,93€.	Volume : Hypothèse issue d'avis d'experts Valorisation : Base complète sur les dépenses d'assurance maladie inter régimes (OPEN DAMIR) Dépassement : inclus
Test biologique	1 fois à l'initiation (transport inclus) Puis 1 fois toutes les 4 semaines (transport inclus)	213,66€ à l'initiation Puis 156,69€	Volume : Hypothèse issue d'avis d'experts Valorisation : NABM pour les cotations, tarifs conventionnels pour les valeurs des B, TB
Scanner	1 fois par trimestre (transport inclus)	217,91€	Volume : Hypothèse issue d'avis d'experts Valorisation : CCAM (ECQH011)
Coût des traitements 2e ligne			
Axitinib	5mg orale deux fois par jour	57,72€/administration	Volume : RCP Valorisation : BdM_IT (PPTTC)
Cabozantinib	60mg orale par jour	161,54€/administration	Volume : RCP Valorisation : BdM_IT (PPTTC)
Nivolumab	240mg IV toutes les 2 semaines 480mg IV toutes les 2 semaines	2 481,18€/administration 4 962,36€/administration	Volume : RCP Valorisation : BdM_IT (PPTTC)
Pazopanib	800mg orale par jour	85,95€/administration	Volume : RCP Valorisation : BdM_IT (PPTTC)

Sunitinib	50mg orale pendant 4 semaines puis 2 semaine sans traitement	134,20 €/administration	Volume : RCP Valorisation : BdM_IT (PPTTC)
-----------	--	-------------------------	---

Coûts liés aux événements indésirables

Nivolumab + cabozantinib	1 fois au premier cycle	2 469 €	Fréquence : Essai Pivot Valorisation : Mickisch et al + hypothèses pour les grade 1-2 ECN 2018 pour les grades 3-4
Sunitinib		3 345€	
Nivolumab + ipilimumab		1 206€	
Pazopanib		2 603€	
Pembrolizumab + axitinib		1 967€	

Coûts de fin de vie

Fin de vie	Coût moyen de fin de vie pondéré par les répartitions entre lieux de décès	4 542,53€	<p>Fréquence : répartition des lieux de décès en France métropolitaine (rapport IGAS)</p> <p>Décès survenant en maison de retraite, à domicile ou « autres » : consultation avec un médecin généraliste, sans coût de transport associé</p> <p>Décès survenant en MCO : valorisé par un coût ENC pondéré public/privé (GHM « 23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte)</p> <p>Décès survenant en SSR : valorisés par un coût moyen ENC pondéré public/privé (GME 2303A1, 2303B1 et 2303C)</p> <p>Décès survenant HAD : valorisés par le coût ENC (MPP 4 « soins palliatifs »).</p>
------------	--	-----------	---

4.5. Validation

4.5.1. Validation interne

Tableau 41 Comparaisons des résultats du modèle et des résultats des essais

	à 2 ans		à 3 ans		à 4 ans		Sources
	Modèle	Données d'essai	Modèle	Données d'essai	Modèle	Données d'essai	
SSP	45,0%	36,4% (30,2 ; 43,8)	31,6%	-	22,5%	-	<i>CM 9 ER</i>
SG	73,1%	69,4% (63,9 ; 75,5)	61,1%	-	50,9%	-	
SSP	23,9%	25,6% (12,2 ; 38,7)	14,0%	-	8,5%	-	<i>Tous</i>
SG	64,1%	62,6% (57,9 ; 67,7)	51,4%	-	41,3%		<i>Tous sauf COMPARZ</i>
SSP	31,8%	36,3% (32,1 ; 41,1)	24,0%	-	18,9%	-	<i>CM 214</i>
SG	72,4%	70,7% (66,9 ; 74,7)	61,8%	59,2% (55,2 ; 63,6)	52,8%	53,4% (49,4 ; 57,9)	<i>CM 214</i>
SSP	33,6%	38,0% (33,3 ; 43,3)	20,8%	-	13,0%	-	<i>KN 426</i>
SG	72,0%	75,4% (71,4 ; 79,6)	59,0%	63,5% (58,5 ; 69,0)	48,2%	-	<i>KN 426</i>
SSP	18,8%	18,9% (15,1 ; 23,7)	10,7%	-	6,4%	-	<i>COMPARZ</i>
SG	66,4%	56,0% (51,9 ; 60,5)	53,6%	44,9% (40,8 ; 49,5)	43,3%	32,7% (28,3 ; 37,6)	<i>COMPARZ</i>

Tableau 42 Taux de SSP à 9 mois et médiane de SSP dans les essais cliniques utilisés dans la modélisation et estimés par le modèle

Traitements	Survie sans progression					
	Taux à 9 mois			Médiane (mois)		
	Essais cliniques (95% IC)		Modèle	Essais cliniques (95% IC)		Modèle
Pazopanib	47.92%	(43.47%; 52.83%)	45.06%	8.5	(8.4; 11.0)	8.5
Sunitinib	52.79%	(average)	52.09%	10.7	(8.7;12.3) (pooled)	10.4
CM-9ER	47.38%	(41.83%; 53.67%)				
CM-214	56.41%	(51.96%; 61.25%)				
COMPARZ	51.12%	(46.69%; 55.97%)				
KEYNOTE-426	56.24%	(51.50%; 61.42%)				
Nivolumab + Ipilimumab	55.43%	(51.21%; 60.00%)	51.78%	12.2	(9.8; 16.8)	10.7
Pembrolizumab + Axitinib	66.28%	(61.79%; 71.10%)	64.64%	15.9	(13.2; 20.8)	15.5
Nivolumab + Cabozantinib	68.07%	(63.01%; 73.53%)	72.77%	17	(12.7; 19.4)	21.2

4.5.2. Validation croisée

Tableau 43 Comparaisons des résultats des analyses d'efficacité dans le traitement du CCR (validation croisée)

Traitements	Coût total	Année de vie	QALY
Analyse de référence de l'analyse d'efficacité de l'association nivolumab + cabozantinib			
Pazopanib	105 119	4,52	2,95
Sunitinib	126 452	4,34	2,83
Pembrolizumab + axitinib	256 471	4,98	3,16
Avis d'efficacité de Keytruda (population totale)			
Pazopanib	71 296	3,97	2,82
Sunitinib	71 812	3,72	2,68
Pembrolizumab + axitinib	227 331	5,73	4,23
Analyse de l'efficacité de l'association nivolumab + cabozantinib chez les patients au pronostic intermédiaire défavorable)			
Pazopanib	80 928	3,41	2,20
Sunitinib	86 123	3,41	2,20
Nivolumab + ipilimumab	160 362	4,90	3,07
Pembrolizumab + axitinib	173 554	4,71	2,94
Avis d'efficacité de Keytruda (patients au pronostic intermédiaire défavorable)			
Sunitinib	146 197	2,88	2,92
Nivolumab + ipilimumab	160 196	4,03	2,04

Pembrolizumab + axitinib	211 551	4,78	3,51
Avis d'efficience d'Opdivo en association à Yervoy® (patients au pronostic intermédiaire défavorable)			
Pazopanib	101 445	4,12	2,89
Sunitinib	109 824	3,59	2,51
Nivolumab + ipilimumab	204 666	4,69	3,30

4.6. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

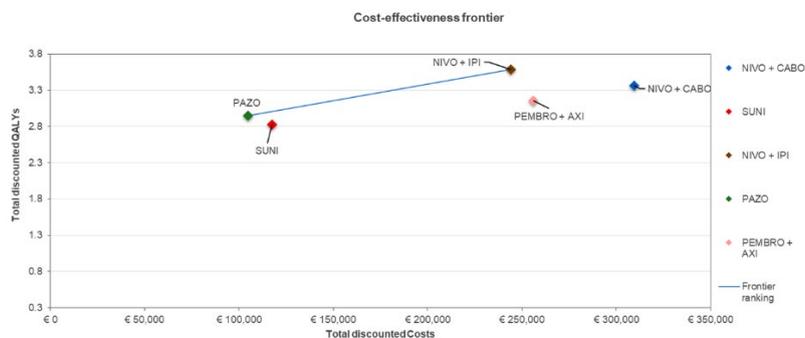
4.6.1. Résultats dans l'analyse de référence

Population d'analyse

Tableau 44 Résultat de l'analyse des dominances (analyse de référence)

Interventions	Coût total (€)	AVG	QALY	Δ			RDCR	
				Δ coûts (€)	Δ AVG	Δ QALY	Coût/Efficacité	Coût/Utilité
Pazopanib	104 768 €	4,52	2,95	-	-	-	-	Sur la frontière
Sunitinib	117 592 €	4,34	2,83	12 824 €	-0,188	-0,117	Dominé strictement par pazopanib	Dominé strictement par pazopanib
Nivolumab + Ipilimumab	243 954 €	5,69	3,59	139 187 €	1,166	0,641	119 416 €/AVG	217 310 €/QALY
Pembrolizumab + Axitinib	255 885 €	4,98	3,16	11 931 €	-0,712	-0,427	Dominé strictement par Nivolumab + ipilimumab	Dominé strictement par Nivolumab + ipilimumab
Nivolumab + Cabozantinib	309 364 €	5,33	3,36	65 410 €	-0,358	-0,223	Dominé strictement par Nivolumab + ipilimumab	Dominé strictement par Nivolumab + ipilimumab

Figure 4 Frontière d'efficience de l'analyse de référence



Sous-population

Patients au pronostic intermédiaire ou défavorable

Tableau 45 Résultat de l'analyse des dominances (analyse exploratoire chez les patients au pronostic intermédiaire ou défavorable)

Interventions	Coût total (€)	AVG	QAL Y	Δ			RDCR	
				Δ coûts (€)	Δ AVG	Δ QALY	Coût/Efficacité	Coût/Utilité
Pazopanib	80 525 €	3,41	2,2	-	-	-	-	Sur la frontière
Sunitinib	82 640 €	3,41	2,2	2 115 €	0	-0,007	Dominé strictement par pazopanib	Dominé strictement par pazopanib
Nivolumab + Ipilimumab	158 365 €	4,9	3,07	77 840 €	1,499	0,867	51 945€	89 781 €
Pembrolizumab + Axitinib	172 897 €	4,71	2,94	14 532 €	-0,192	-0,13	Dominé strictement par nivolumab + ipilimumab	Dominé strictement par nivolumab + ipilimumab
Nivolumab + Cabozantinib	197 254 €	4,94	3,07	38 889 €	0,039	0,004	1 003 324 €	10 909 050 €

4.6.2. Résultats sur les coûts

Tableau 46 Résultats sur les coûts (totaux et désagrégés, analyse de référence)

Traitements	Coût total	Distribution des coûts					
		Acquisition	Administration	Suivi	EI	Traitements ultérieurs	Fin de vie
Nivolumab + cabozantinib	309 364 €	236 301 €	14 100 €	24 068 €	2 469 €	28 374 €	4 053 €
nivolumab		87 591					
cabozantinib		148 710					
Pembrolizumab +axitinib	255 885 €	188 112 €	11 137 €	22 632 €	1 967 €	27 952 €	4 085 €
Nivolumab + ipilimumab	243 954 €	151 303	22 063 €	25 460 €	1 206 €	39 903 €	4 020 €
Sunitinib	117 592 €	51 010 €	0 €	19 829 €	3 345 €	39 260 €	4 148 €
Pazopanib	104 768 €	37 924 €	0 €	20 652 €	2 603 €	39 458 €	4 130 €

4.6.3. Résultats des critères principaux de santé

Tableau 47 Résultats de santé totaux et désagrégés (analyse de référence)

Stratégie	Année de vie	QALY				
	Total	Total	SSP	SPP	EIs	Traitement IV
Nivolumab + Ipilimumab	5,69	3,59	1,57	2,11	-0,01	-0,08
Nivolumab + Cabozantinib	5,33	3,36	1,85	1,64	-0,03	-0,09
Pembrolizumab + Axitinib	4,98	3,16	1,35	1,91	-0,04	-0,07
Pazopanib	4,52	2,95	0,89	2,07	-0,01	0,00
Sunitinib	4,34	2,83	1,04	1,81	-0,02	0,00

4.6.4. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence

4.6.4.1. Analyse de sensibilité déterministe

Méthode

Les ASD ont été réalisées en faisant varier les bornes minimales et maximales des IC95 des paramètres du modèle. Lorsque ces valeurs n'étaient pas disponibles ou estimables (e.g. indisponibilité de l'écart-type) pour une variable, des variations de $\pm 20\%$ de la valeur moyenne ont été considérées.

Les paramètres suivants ont été inclus dans les ASD :

- Le poids des patients ;
- Les paramètres des polynômes fractionnaires ;
- Les pourcentages de patients recevant des traitements post-progression ;
- Le pourcentage de partage de flacon ;
- Les proportions de patients avec des EI de grade 1-2 et de grade 3-4 ;
- Les durées de résolutions des EI (des immunothérapies et des TKI) ;
- Coûts :
 - Les coûts d'administration ;
 - Les coûts de suivi ;
 - Les coûts des traitements post-progression ;
 - Les coûts des EI de grade 1-2 et de grade 3-4 ;
- Résultats de santé :
 - Les valeurs d'utilité pour les états de santé « progression » et « pré-progression » ;
 - La désutilité liée à l'administration IV ;
 - La perte de QALY due aux EI ;

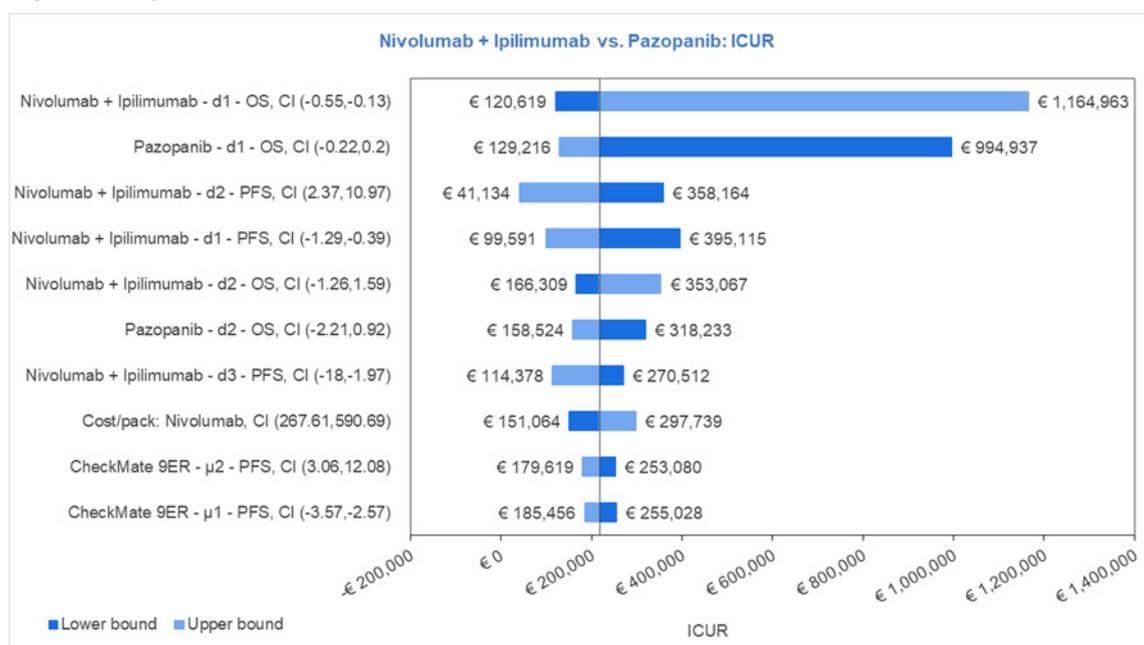
Résultat

Tableau 48 Analyses de sensibilité déterministes de l'analyse de référence

Parametre	Valeurs de l'AR	Valeurs testées	RDCR (€ par QALY)	% de variation par rapport à l'AR
Nivolumab + Ipilimumab - d1 - SG	-0,34	-0,55	121 852	-44,45%
		-0,13	1 163 048	430,24%
Pazopanib - d1 - SG	-0,01	-0,22	995 292	353,76%
		0,20	130 529	-40,49%
Nivolumab + Ipilimumab - d2 - SSP	6,65	2,37	359 865	64,06%
		10,97	43 291	-80,26%
Nivolumab + Ipilimumab - d1 - SSP	-0,84	-1,29	396 670	80,84%
		-0,39	101 908	-53,54%
Nivolumab + Ipilimumab - d2 - SG	0,17	-1,26	167 949	-23,43%
		1,59	355 847	62,23%
Pazopanib - d2 - SG	-0,63	-2,21	320 864	46,28%
		0,92	160 098	-27,01%
Nivolumab + Ipilimumab - d3 - SSP	-9,97	-18,00	272 454	24,21%
		-1,97	116 428	-46,92%
Coût unitaire nivolumab	10,34 €	8,27	153 100	-30,20%
		12,41	299 772	36,67%
CheckMate 9ER - μ 2 - SSP	7,57	3,06	255 093	16,30%
		12,08	181 662	-17,18%
CheckMate 9ER - μ 1 - SSP	-3,06	-3,57	257 010	17,17%
		-2,57	187 532	-14,50%
Pazopanib - d2 - SSP	3,10	-2,11	187 008	-14,74%
		8,33	250 188	14,06%
Pazopanib - d1 - SSP	-0,04	-0,58	177 786	-18,95%
		0,51	239 526	9,20%
Motzer, 2013 - COMPARZ - μ 2 - SSP	-0,82	-4,61	249 535	13,76%
		2,94	188 031	-14,28%
Plimack, 2020 - KEYNOTE-426 - μ 2 - SSP	11,28	7,70	247 903	13,02%
		14,93	188 962	-13,85%
Motzer, 2013 - COMPARZ - μ 1 - SSP	-2,68	-3,07	247 729	12,94%
		-2,30	194 304	-11,42%
Motzer, 2017 -CM-214 - μ 2 - SSP	11,78	8,56	245 095	11,74%
		15,01	192 511	-12,23%

Plimack, 2020 - KEYNOTE-426 - μ 1 - SSP	-3,70	-4,09	247 729	12,94%
		-3,34	195 558	-10,84%
Motzer, 2017 -CM-214 - μ 1 - SSP	-3,91	-4,25	243 938	11,21%
		-3,58	197 452	-9,98%
CheckMate 9ER - μ 3 - SSP	-16,25	-24,18	233 569	6,49%
		-8,43	203 049	-7,43%
Plimack, 2020 - KEYNOTE-426 - μ 3 - SSP	-23,23	-30,20	231 953	5,75%
		-16,55	205 586	-6,27%
Coût unitaire d'administration	533,23	345,08	208 030	-5,16%
		761,67	233 081	6,26%
Motzer, 2017 -CM-214 - μ 3 - SSP	-22,51	-28,47	230 223	4,96%
		-16,60	207 266	-5,51%
		13,92	221 001	0,76%

Figure 5 Diagramme en tornade de l'ASD pour le RDCR



4.6.4.2. Analyse de sensibilité probabiliste

Méthode

Les lois suivantes ont été retenues dans les analyses de sensibilité probabilistes, en accord avec les recommandations :

- Pour les utilités et l'incidence des EIs, des distributions beta ont été utilisées ;
- Pour les estimations de coûts et de consommations de soins, des distributions gamma ont été retenus ;
- Les tirages du CODA (Convergence Diagnostics and Output Analysis).

Résultat

Figure 6 Nuage de points multi-options de l'analyse de référence

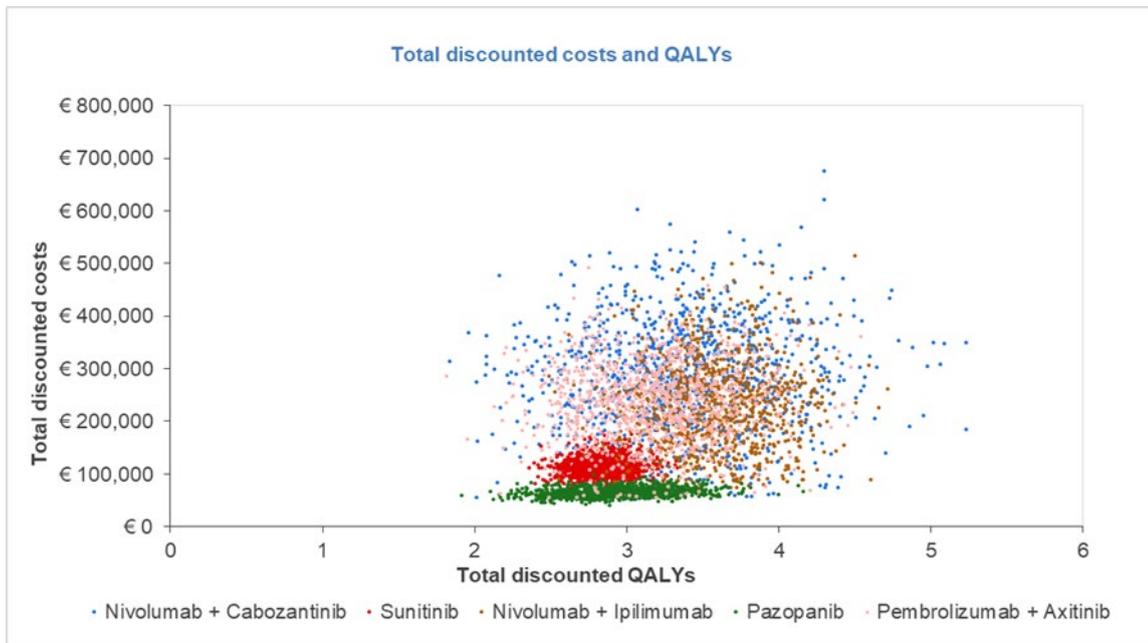
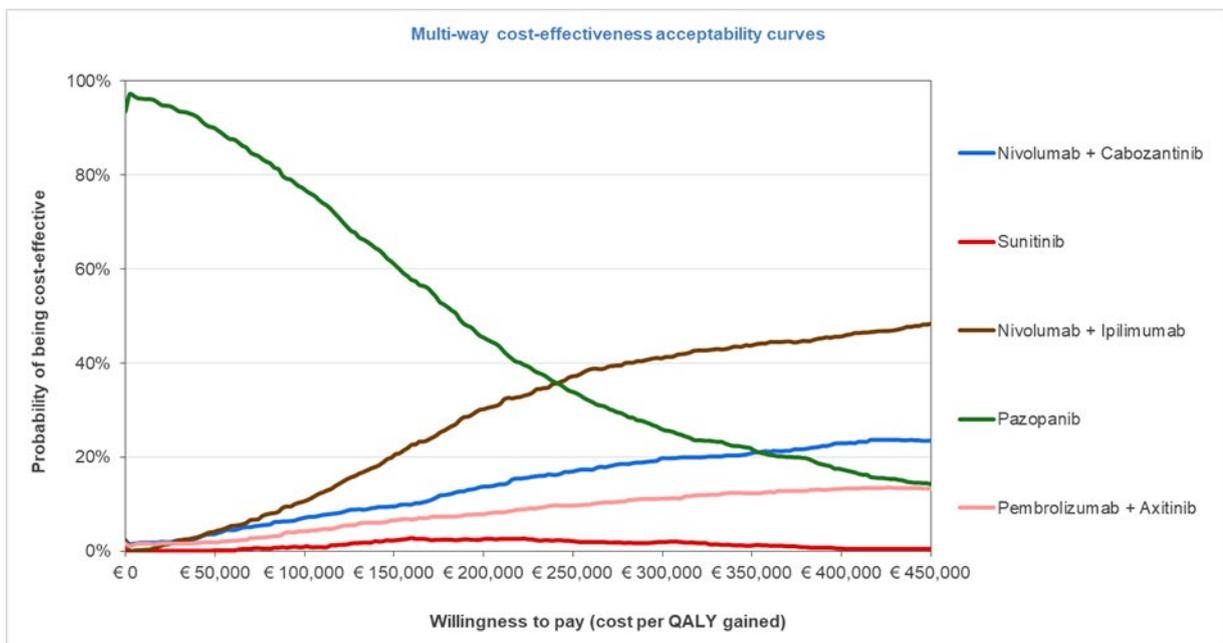


Figure 7 Courbes d'acceptabilité multi-options de l'analyse de référence



4.6.4.3. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurants et aux choix de modélisation

Méthode

Tableau 49 Analyse de sensibilité

#	Parametre	Analyse principale	Analyse de sensibilité	ASD et ASP
Choix structurants				
1	Horizon temporel	15 ans	10 ans	Oui
2			13 ans	
3			20 ans	
4	Taux d'actualisation des coûts et des QALYs)	2,5% / an	0% / an	Non
5			4,5% / an	
Choix de modélisation				
6	Poids des patients	Poids issus des patients français de CheckMate 214 : 79,0 kg	Poids issus de CheckMate 9ER	Non
7			Données de Aplus A 73,1 kg	Non
8	Durée de traitement	Courbes de SSP	Courbe de TTD pour Nivolumab + ipilimumab, sunitinib et nivolumab + cabozantinib	Non
9	Méthode d'estimation de la SSP	Meilleur modèle de PF de la SSP pour la SSP	Deuxième meilleur modèle de PF	Oui
10	Méthode d'estimation de la SG	Meilleur modèle de PF pour la SG	Deuxième meilleur modèle de PF	Oui
11	Perte d'effet traitement	Pas de perte d'effet traitement	Perte d'effet traitement après la fin de la durée de suivi des essais selon une tendance exponentielle	Oui
12			Perte d'effet traitement après la fin de la durée de suivi des essais selon une tendance linéaire	Oui
13			Effet traitement nul (SG) lorsque moins de 1% des patients sont encore en SSP	Oui
14	Utilités	Utilités issues de l'étude CheckMate 9ER et estimées par	Utilité moyenne par état de santé issues de l'étude	Non

		un MMR prenant en compte l'état de santé + désutilités liées aux EI de grade 3-4 et à l'administration IV	CheckMate 9ER sans ajustement par un MMR + désutilités liées aux EIs de grade 3-4 et à l'administration IV	
15			Utilité issues de l'étude CheckMate 9ER et estimées par un MMR prenant en compte l'état de santé et le traitement	Non
16			Utilités par état de santé issues de CheckMate 214 (MMR)+ désutilités liées aux EIs de grade 3-4 et à l'administration IV	Non
17			Utilités par état de santé issues de Keynote 426 (MMR) + désutilités liées aux EIs de grade 3-4 et à l'administration IV	Non
18			Utilité ajustée à l'âge	Non
19	Traitements post-progression	60,9% des patients recevant une 2L ,	Pas de traitements post-progression	Non
20		distribution des traitements basées sur les essais pivots (CheckMate 9ER, CheckMate 214, KeyNote 426)	74,6 % des patients recevant une 2L+ (Thiery-Vuillemin) et distribution des traitements basées sur les essais pivots	Non
21			60,9 recevant une 2L et distribution des traitements basées sur les nouvelles recommandations de l'ESMO 2021	
22			60,9 recevant une 2L et distribution des traitements basée les données de l'étude AplusA	
23	Coûts de suivi	Approche par Micro-costing	Coûts issus de Maroun et al.	Non
24	Coûts des EI	Grade 3-4 valorisés par l'ENC	Grade 3-4 valorisés par les coûts issus de Mickish et al.	Non

25	Selection des EI	Fréquence de survenue de 15%	EI liés au traitement Seuil de selection dans au moins 2% des bras des essais pivots. Hypothèse sunitinib = pazopanib	Non
26	Proportion de patients traités par 240 mg de nivolumab versus 480 mg	50% / 50%	0% / 100%	Non
27			100% / 0%	Non
28	Partage de flacon	1,06% pour les 2 traitements administrés par voie IV (i.e. nivolumab et ipilimumab).	Pas de partage de flacon	Non
Analyse de prix				
29	Prix de nivolumab	10,34 € TTC/ mg	Baisse de 20% du prix de nivolumab	Non
30	Prix de cabozantinib	4,03€ TTC/ mg	Baisse de 81,4% du prix de cabozantinib	Oui
31	Prix de nivolumab et cabozantinib	Nivo : 10,34€ / mg Cabo : 4,03€ / mg	Baisse de 20% pour les deux bras	Non
32	Prix de Sunitinib	Prix inscrit au JO : 2,68 €/mg	Baisse de 20%	Non
33	Prix de Pazopanib	Prix inscrit au JO : 0,11 €/mg	Baisse de 10%	Non
34	Prix de pembrolizumab+axitinib	Pembro: prix inscrit au JO : 26,47 €/mg Axitinib: prix inscrit au JO : 11,53 €/mg	Baisse de 10% pour les deux bras	Non
35	Prix de ipilimumab	Prix inscrit au JO : 58,61 €/mg	Baisse de 10%	Non
36	Prix de sunitinib, pazopanib, pembrolizumab + axitinib, ipilimumab	Prix inscrits au JO	Baisse de 10%	Non

ASD : analyse de sensibilité déterministe ; ASP : analyse de sensibilité probabiliste ; MMMR : Modèle Mixte à Mesures Répétées ; QALYs : année de vie ajustée sur la qualité de vie liée à la santé ; PF : polynôme fractionnaire.

¹ seulement si N+C n'est pas sur la frontière

Résultats

Tableau 50 Analyses de sensibilité relatives aux choix structurants de l'évaluation

#	Paramètre	Analyse de référence	Analyses de sensibilité	Frontière	RDCR des traitements sur la frontière	% de variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse de référence : frontière formée par pazopanib et l'association nivolumab + ipilimumab						
RDCR de l'association nivolumab + ipilimumab par rapport à pazopanib : 217 310 €/QALY						
1	Horizon temporel	15 ans	10 ans	Identique à AR	283 283 € ¹	+30,4%
2			13 ans	Identique à AR	235 015 € ¹	+8,1%
3			20 ans	Identique à AR	194 280 € ¹	-10,6%
4	Taux d'actualisation des coûts et des QALY	2,5%	0,0%	Identique à AR	197 380 € ¹	-9,2%
5			4,5%	Identique à AR	234 412 € ¹	+7,9%

¹ RDCR de l'association nivolumab + ipilimumab versus pazopanib

Tableau 51 Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation

#	Paramètre	Analyse de référence	Analyses de sensibilité	Frontière	RDCR des traitements sur la frontière	% de variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse de référence : frontière formée par pazopanib et l'association nivolumab + ipilimumab						
RDCR de l'association nivolumab + ipilimumab par rapport à pazopanib : 217 310 €/QALY						
6	Poids des patients	Poids issus des patients français de CheckMate 214 (79,0kg)	Poids des patients issus de CheckMate 9ER	Identique à AR	214 166 € ¹	-1,4%
7			Patients AplusA (73,1 kg)	Identique à AR	218 672 € ¹	<1%
8	Durée de traitement	Courbes de SSP	Courbe de TTD pour nivolumab + ipilimumab ; sunitinib et nivolumab + cabozantinib	Identique à AR	138 661 € ¹	-36,2%
9	Méthode d'estimation de la SSP	Meilleur modèle de PF pour la SSP	2 ^e meilleur modèle de PF	Identique à AR	44 168 € ¹	-79,7%
10	Méthode d'estimation de la SG	Meilleur modèle de PF pour la SG	2 ^e meilleur modèle de PF	Paz / Nivo+ Ipi / Nivo + cabo	230 584€ ¹ 69 280 298 € ²	+6,1% -
11	Perte d'effet traitement	Pas de perte d'effet traitement	Perte d'effet traitement après la durée de suivi des essais selon une	Identique à AR	292 414 € ¹	34,6%

			tendance exponentielle			
12			Perte d'effet traitement après la durée de suivi des essais selon une tendance linéaire	Identique à AR	303 753 € ¹	39,8%
13			Effet traitement nul (SG) lorsque moins de 1% des patients sont encore en SSP	Identique à AR	206 451 € ¹	-5,0%
14	Utilité	Utilités issues de l'étude CheckMate 9ER et estimées par un MMR prenant en compte l'état de santé + désutilités liées aux Els de grade 3-4 et à l'administration IV	Utilité moyenne par état de santé issues de l'étude CheckMate 9ER sans ajustement par un MMR + désutilités liées aux Els de grade 3-4 et à l'administration IV	Identique à AR	203 532 € ¹	-6,3%
15			Utilités issues de l'étude CheckMate 9ER et estimées par un MMR prenant en compte l'état de santé et le traitement	Identique à AR	141 792 € ¹	-34,8%
16			Utilités par état de santé issues du CheckMate 214 (MMR)+ désutilités liées aux Els de grade 3-4 et à l'administration IV	Identique à AR	213 364 € ¹	-1,8%
17			Utilités par état de santé issues du Keynote-426 (MMR)+ désutilités liées aux Els de grade 3-4 et à l'administration IV	Identique à AR	202 049€ ¹	-7,0%
18			Utilité ajustée à l'âge	Identique à AR	225 265 € ¹	+3,7%
19	Traitement post-progression		61% des patients recevant une 2L+ et distribution des traitements basées sur les essais pivots (CheckMate	Pas de traitements post-progression	Identique à AR	216 616 € ¹
20			74,6 % des patients recevant une 2L+ (Thiery-Vuillemin et al.) et distribution des traitements	Identique à AR	217 465 € ¹	<1%

		9ER, CheckMate 214, KeyNote 426)	basées sur les essais pivots			
21			60,9 recevant une 2L et distribution des traitements basées sur les nouvelles recommandations de l'ESMO 2021	Identique à AR	207 829 € ¹	-4,4%
22			60,9 recevant une 2L et distribution des traitements basées les données de l'étude AplusA	Identique à AR	217 360€ ¹	<1%
23	Coût de suivi	Approche par micro-costing	Coûts issus de Maroun et al.	Identique à AR	224 920 € ¹	3,5%
24	Coût des EI	Grade 3-4 valorisés par l'ENC	Grade 3-4 valorisés par les coûts issus de Mickisch et al.	Identique à AR	217 442 € ¹	<1%
25	Selection des EI	XX	EI lié au traitement Seuil de sélection de 2% dans au moins un des bras des essais pivots Hypothèse : sunitinib = pazopanib	Identique à AR	214 614 € ¹	-1,2%
26	Proportion de patients traités par 240 mg de nivolumab	50% / 50%	0% / 100%	Identique à AR	199 850 € ¹	-8,0%
27	versus 480 mg		100% / 0%	Identique à AR	187 333 € ¹	-13,8%
28	Partage de flacon	1,06% pour les 2 traitements administrés par voie IV (i.e. nivolumab et ipilimumab).	Pas de partage de flacon	Identique à AR	231 118 € ¹	+6,4%

AR : Analyse de Référence ; Cabo : Cabozantinib ; EI : Evénement Indésirable ; ENC : Echelle Nationale des Coûts ; Ipi : Ipilimumab ; IV : Intraveineuse ; MMR : Modèles Mixtes à Mesures Répétées ; Nivo : Nivolumab ; Paz ; Pazopanib ; PF : Polynômes Fractionnaires ; QALY : Quality-Adjusted Life Years ; RDCR : Ratio Différentiel Coût Résultat ; SG : Survie Globale ; SSP : Survie Sans Progression.

¹ : RDCR de l'association nivolumab + ipilimumab versus pazopanib

² : RDCR de l'association nivolumab + cabozantinib versus l'association nivolumab + ipilimumab

4.6.5. Analyses complémentaires

Afin de respecter l'indication de chaque comparateur considéré, des analyses en sous-groupes selon le groupe pronostique (favorable et intermédiaire/défavorable) ont été réalisées. Toutefois, ces analyses ont été conduites à titre exploratoire, compte tenu de la disponibilité limitée des données par sous-groupe pour l'ensemble des comparateurs intégrés dans l'évaluation et du schéma d'étude de CheckMate-9ER.

Patients au pronostic favorable

Pour l'analyse chez les patients à pronostic favorable, l'association nivolumab + cabozantinib était comparée à l'association pembrolizumab + axitinib, au sunitinib et au pazopanib. L'association nivolumab + ipilimumab n'était pas prise en compte dans ce sous-groupe, sur la base de son indication restreinte aux patients à pronostic intermédiaire ou défavorable. Cependant, la comparaison indirecte dans ce sous-groupe (NMA par la méthode des PF) n'a pas pu être réalisée. En effet, la taille de l'échantillon de patients au pronostic favorable de l'essai CheckMate-9ER était faible (N=75 par bras) et peu d'évènements ont été observés (N=15 par bras) compte tenu du suivi actuel des patients. Aussi, peu d'information était disponible pour paramétrer les modèles de PF. Bien que les modèles de PF pour l'estimation des SSP et de SG aient convergé, aucun de ces modèles n'était cliniquement plausible et les extrapolations étaient très dépendantes du modèle choisi. Par conséquent, aucun modèle n'a pu être sélectionné, et l'efficacité n'a pas pu être évaluée dans ce sous-groupe, qui représente environ 18% de la population cible de nivolumab + cabozantinib.

Patients au pronostic intermédiaire/défavorable

Pour l'analyse de l'efficacité chez les patients au pronostic intermédiaire ou défavorable, les paramètres suivants ont été modifiés par rapport à l'analyse de référence :

Tableau 52 Résultats de santé totaux et désagrégés (analyse exploratoire chez les patients au pronostic intermédiaire ou défavorable)

Stratégie	Année de vie	QALY				
	Total	Total	SSP	SPP	EIs	Traitement IV
Nivolumab + Cabozantinib	4,94	3,07	0,81	2,34	-0,03	-0,04
Nivolumab + Ipilimumab	4,90	3,07	0,74	2,38	-0,01	-0,04
Pembrolizumab + Axitinib	4,71	2,94	0,61	2,39	-0,04	-0,03
Pazopanib	3,41	2,20	0,41	1,81	-0,02	0,00
Sunitinib	3,41	2,20	0,41	1,81	-0,01	0,00

IV : Intraveineuse ; QALY : année de vie ajustée sur la qualité de vie liée à la santé ; SSP : Survie sans progression ; SPP : Survie post-progression

Tableau 53 Résultats sur les coûts (totaux et désagrégés, analyse exploratoire chez les patients au pronostic intermédiaire ou défavorable)

Traitements	Coût total	Distribution des coûts					
		Acquisition	Administration	Suivi	EI	Traitements ultérieurs	Fin de vie
Nivolumab + Cabozantinib	197 254 €	128 862 €	10 039 €	22 413 €	2 469 €	29 382 €	4 090 €
Pembroli- zumab + Ax- itinib	172 897 €	109 322 €	7 405 €	21 453 €	1 967 €	28 638 €	4 112 €
Nivolumab + Ipilimumab	158 365 €	79 244 €	10 583 €	22 217 €	1 206 €	41 021 €	4 094 €
Sunitinib	82 640 €	19 120 €	0 €	15 885 €	3 345 €	40 052 €	4 238 €
Pazopanib	80 525 €	17 747 €	0 €	15 885 €	2 603 €	40 052 €	4 238 €

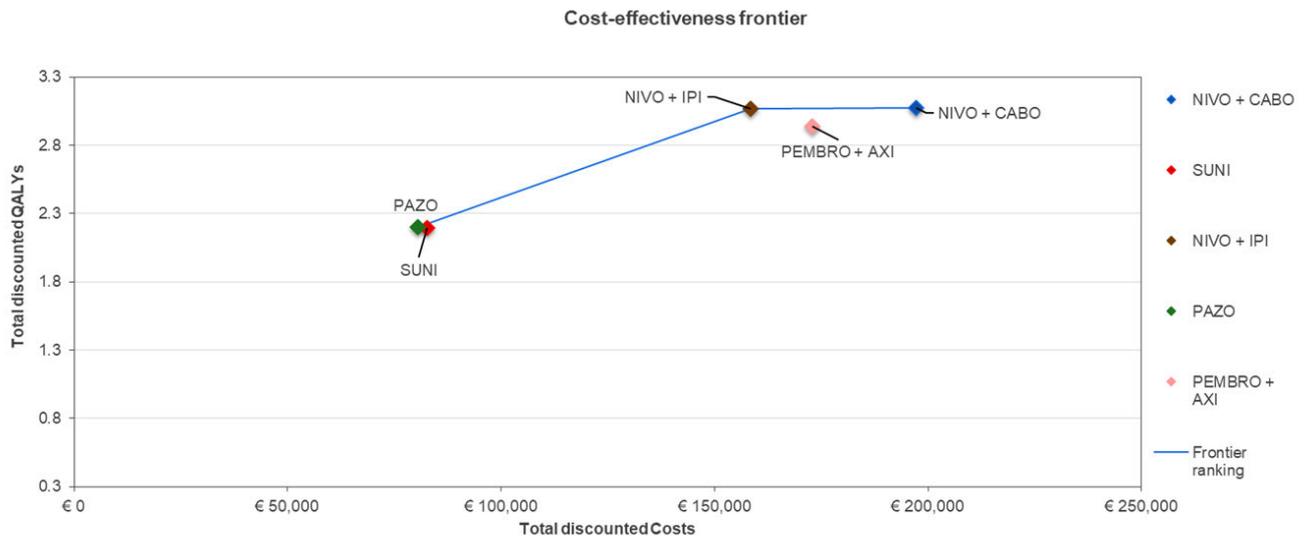
Tableau 54 Résultat de l'analyse des dominances (analyse exploratoire chez les patients au pronostic intermédiaire ou défavorable)

Interventions	Coût total (€)	AVG	QAL Y	Δ			RDCR	
				Δ coûts (€)	Δ AVG	Δ QALY	Coût/Efficacité	Coût/Utilité
Pazopanib	80 525 €	3,41	2,2	-	-	-	-	Sur la frontière
Sunitinib	82 640 €	3,41	2,2	2 115 €	0	-0,007	Dominé strictement par pazopanib	Dominé strictement par pazopanib
Nivolumab + Ipilimumab	158 365 €	4,9	3,07	77 840 €	1,499	0,867	€ 51 945	89 781 €
Pembroli- zumab + Ax- itinib	172 897 €	4,71	2,94	14 532 €	-0,192	-0,13	Dominé strictement par nivolumab + ipilimumab	Dominé strictement par nivolumab + ipilimumab
Nivolumab + Cabozantinib	197 254 €	4,94	3,07	38 889 €	0,039	0,004	1 003 324 €	10 909 050 €

QALY : année de vie ajustée sur la qualité de vie ; AVG : année de vie gagnée ; RDCR : ratio différentiel coût-résultat.*valeurs arrondies

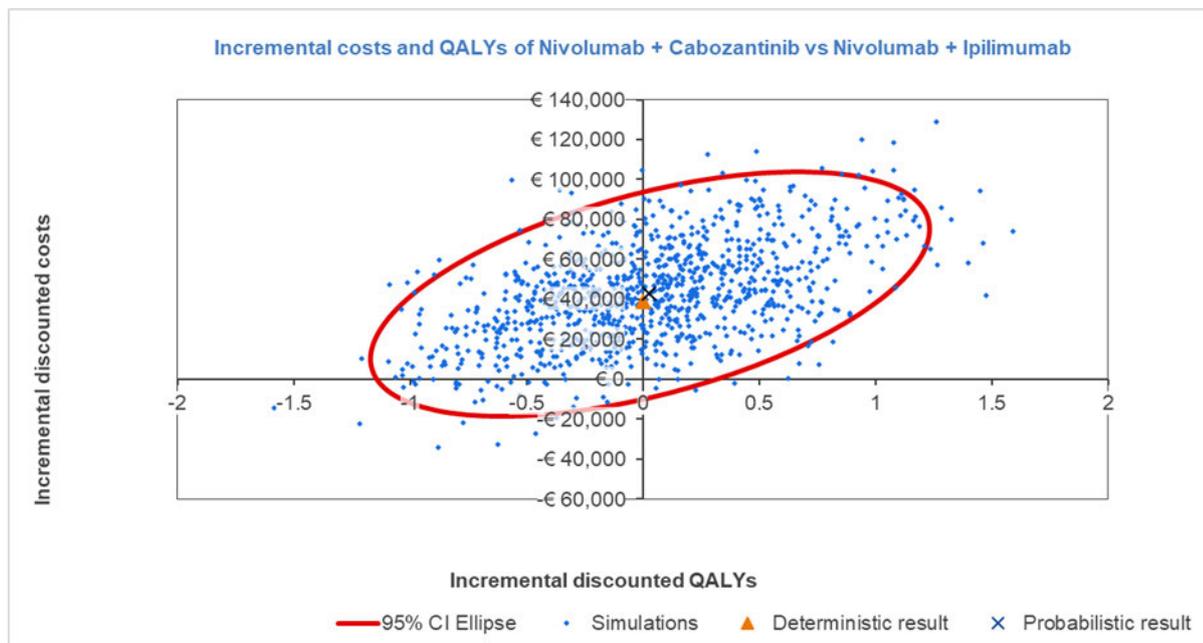
La frontière d'efficience est formée par le pazopanib et l'association nivolumab + ipilimumab. Les autres alternatives thérapeutiques sont dominées.

Figure 8 Frontière d'efficacité de l'analyse exploratoire chez les patients au pronostic intermédiaire ou défavorable



L'analyse de sensibilité probabiliste réalisée dans le sous-groupe des patients au pronostic intermédiaire ou défavorable montre que pour 45,3% des simulations l'association nivolumab + cabozantinib est strictement dominée par l'association nivolumab + ipilimumab

Figure 9 Nuage de points des différentiels de coûts et de QALY entre l'association nivolumab + cabozantinib et l'association nivolumab + ipilimumab



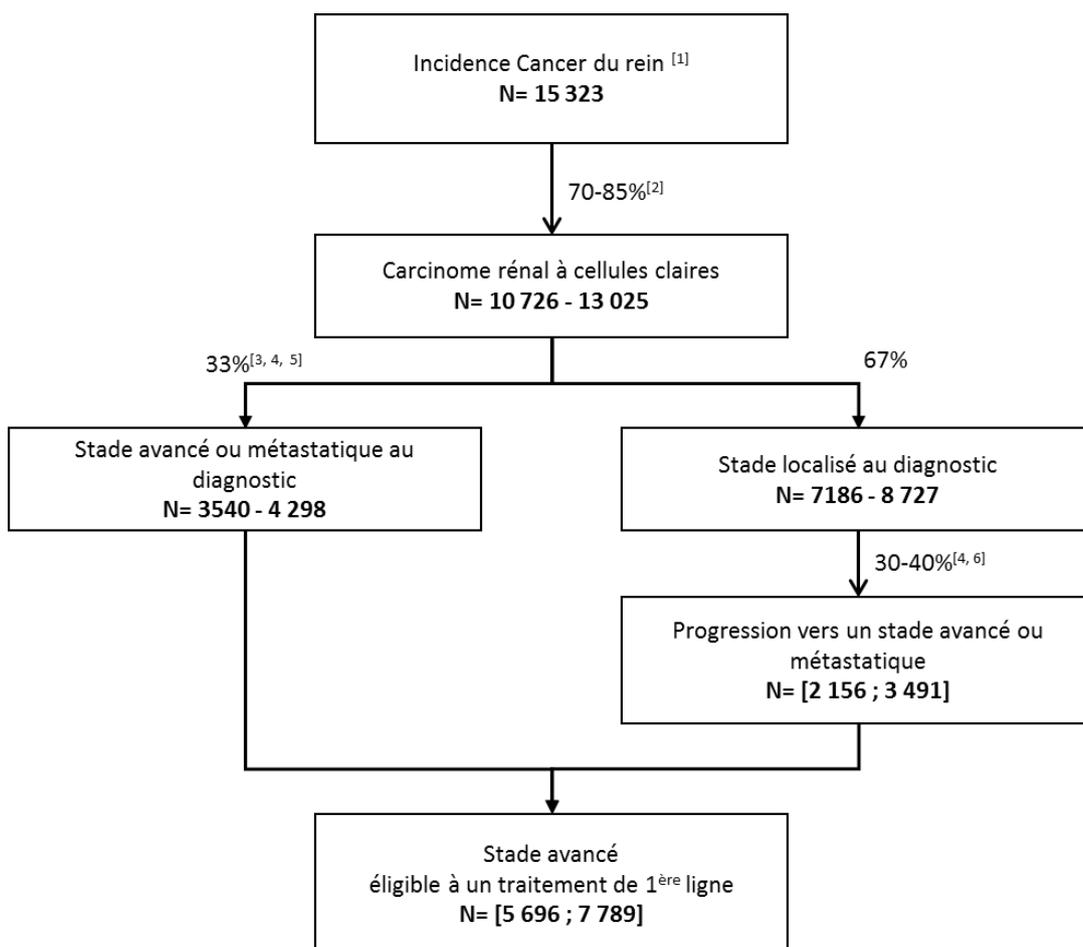
5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

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

Population d'analyse et population cible

Population cible et projections

Figure 10 Population cible de l'association nivolumab + cabozantinib dans l'extension d'indication en 2018



L'évolution de la population cible sur l'horizon temporel a été considérée dans l'analyse. Les données d'incidence du cancer du rein en France ont été projetées pour les années 2019 à 2024 à partir des données de Santé Publique France et de l'INCa publiées en 2019. Ainsi, à partir du rapport publié de 2019 et en appliquant la méthode de régression linéaire simple, la projection de la population incidente sur les années 2022 à 2024 a été estimée à 17 690 en 2022, 18 296 en 2023 et 18 922 en 2024 (Tableau 55).

Tableau 55 Projection des données d'incidence du cancer du rein en France.

Année	Nombre de cas
2019	15 991
2020	16 538
2021	17 105
2022	17 690
2023	18 296
2024	18 922
2025	19 570
2026	20 240

D'après la projection du nombre de cas incidents du cancer du rein (Tableau 55) et le calcul de la population cible le nombre de patients éligibles à un traitement de 1ère ligne du CCRcc avancé tous pronostics confondus a été déterminé et est présenté dans le Tableau 56. Par simplification, pour l'estimation de la population incidente, l'année 1 correspond à l'année 2022 complète et l'année 3 à l'année 2024 contrairement à la définition des années de l'horizon temporel (ayant pour t0 la date de publication du Journal Officiel estimée en Juillet 2022).

Tableau 56 Nombre de patients éligibles à un traitement de 1ère ligne du CCR avancé tous pronostics confondus.

	Année 1	Année 2	Année 3
Patients éligibles à un traitement de 1ère ligne	7 739	8 004	8 278

Population rejointe

D'après les parts de marché détaillées dans la section 5.2, les estimations annuelles de la population rejointe incidente de l'association nivolumab + cabozantinib ont été calculées. Elles sont reportées dans le Tableau 57 ci-dessous.

Tableau 57 Population rejointe de l'association nivolumab + cabozantinib chaque année sur l'horizon temporel (nombre de patients)

	Année 1	Année 2	Année 3
Population rejointe incidente de l'association nivolumab + cabozantinib	■	■	■

Scénarios comparés

Tableau 58 Traitements retenus dans l'AIB de l'association nivolumab + cabozantinib

	Indication d'AMM en 1ère ligne	Remboursement dans l'indication en 1 ^{er} ligne	Liste de remboursement en 1ère ligne	Recommandation cliniques (ESMO 2021)	Utilisation en France (étude A+A, 4 ^e trimestre 2020)	Intégration dans l'évaluation
Anticorps monoclonal + Inhibiteurs de Tyrosine Kinase						
BAVENCIO (avélumab) en association à INLYTA (axitinib)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Agrément aux collectivités Pas d'inscription sur la liste en sus	Non recommandé	Favorable : 0% Intermédiaire/Défavorable : 0%	<input type="checkbox"/>
KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à INLYTA (axitinib)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Agrément aux collectivités Liste en sus	Recommandé <input checked="" type="checkbox"/> Favorable <input checked="" type="checkbox"/> Intermédiaire/Défavorable	Favorable : 16% Intermédiaire/Défavorable : 12%	<input checked="" type="checkbox"/>
Inhibiteurs de Tyrosine Kinase						
CABOMETYX (cabozantinib)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Non inscrit	Alternative <input type="checkbox"/> Favorable <input checked="" type="checkbox"/> Intermédiaire/Défavorable	Favorable : 1% Intermédiaire/Défavorable : 3%	<input type="checkbox"/>
FOTIVDA (tivozanib)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Non inscrit	Alternative <input checked="" type="checkbox"/> Favorable <input type="checkbox"/> Intermédiaire/Défavorable	0%	<input type="checkbox"/>
SUTENT (sunitinib)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Liste des assurés sociaux + agrément aux collectivités	Recommandé <input checked="" type="checkbox"/> Favorable <input checked="" type="checkbox"/> Intermédiaire/Défavorable	Favorable : 48% Intermédiaire/Défavorable : 29%	<input checked="" type="checkbox"/>
VOTRIENT (pazopanib)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Liste des assurés sociaux + agrément aux collectivités	Alternative <input checked="" type="checkbox"/> Favorable <input checked="" type="checkbox"/> Intermédiaire/Défavorable	Favorable : 26% Intermédiaire/Défavorable : 18%	<input checked="" type="checkbox"/>
Anticorps monoclonal						

AVASTIN et ses biosimilaires (bevacizumab)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Agrément aux collectivités Non inscrit sur la liste en sus	Non recommandé	0%	<input type="checkbox"/>
OPDIVO - YERVOY (nivolumab - ipilimumab)	<input checked="" type="checkbox"/> ¹	<input checked="" type="checkbox"/> ¹	Agrément aux collectivités Liste en sus	Recommandé <input type="checkbox"/> Favorable <input checked="" type="checkbox"/> Intermédiaire/Défavorable	Favorable : 3% Intermédiaire/Défavorable : 33%	<input checked="" type="checkbox"/>
Inhibiteur mTOR						
TORISEL (temsirolimus)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Agrément aux collectivités Liste en sus	Non recommandé	Favorable : 0% Intermédiaire/Défavorable : 2%	<input type="checkbox"/>

AMM : Autorisation de mise sur le marché ; ESMO : European Society for Medical Oncology

¹seulement pour les patients aux pronostic intermédiaire/défavorable ;

5.2. Méthode et hypothèses

Parts de marché

Scénario sans l'association nivolumab + cabozantinib

Tableau 59 Parts de marché des traitements retenus dans le scénario sans l'association nivolumab + cabozantinib

	Q3/Q4 2021- Q1/Q2 2022		Année 1		Année 2		Année 3	
	Q3/Q4 2021	Q1/Q2 2021	Q3/Q4 2022	Q1/Q2 2023	Q3/Q4 2023	Q1/Q2 2024	Q3/Q4 2024	Q1/Q2 2025
Population totale de l'indication			7 739		8 004		8 278	
Nivolumab + ipilimumab (%)	■	■	■	■	■	■	■	■
Sunitinib (%)	16%		8%		5%		5%	
	18%	13%	9%	7%	5%	5%	5%	5%
Pazopanib (%)	10%		7%		5%		5%	
	11%	9%	7%	6%	5%	5%	5%	5%
Pembrolizumab + axitinib (%)	■	■	■	■	■	■	■	■

--	--	--	--	--	--	--	--	--

*Les parts de marché ont été recalculées en retenant que les traitements d'intérêt. Elles ont également été arrondies.

Scénario avec l'association nivolumab + cabozantinib

Tableau 60 Parts de marché dans le scénario intégrant l'association nivolumab + cabozantinib

	Q3/Q4 2021- Q1/Q2 2022		Année 1		Année 2		Année 3	
	Q3/Q4 2021	Q1/Q2 2021	Q3/Q4 2022	Q1/Q2 2023	Q3/Q4 2023	Q1/Q2 2024	Q3/Q4 2024	Q1/Q2 2025
Population totale de l'indication			7 739		8 004		8 278	
Nivolumab + cabozantinib (%)								
Nivolumab + ipilimumab (%)								
Sunitinib (%)								
Pazopanib (%)								
Pembrolizumab + axitinib (%)								

Les parts de marché ont été arrondies.

Données cliniques

Durées de traitement

Tableau 61 Estimations de la durée de traitement par année pour chaque stratégie thérapeutique

Traitement de 1ère ligne	Durée de traitement (mois*)			
	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Nivolumab + cabozantinib	9,90	6,50	4,50	20,90
Sunitinib	8,10	3,90	2,20	14,20
Nivolumab + ipilimumab	8,00	4,60	3,30	15,90
Pazopanib	7,50	3,10	1,70	12,30
Pembrolizumab + axitinib	9,20	5,30	3,20	17,70

* 1 mois = 30,4375 jours

Tableau 62 Méthode d'estimation de la durée de traitements ultérieurs

Traitements de 1ère ligne	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Nivolumab + cabozantinib				
Survie moyenne par année (mois)	11,3	9,6	8,0	28,9
Durée de traitement moyenne de 1 ^{er} ligne (mois)	9,9	6,5	4,5	20,9
Différence entre survie moyenne et durée de traitement de 1 ^{ère} ligne (mois)	1,4	3,1	3,5	8,0
Durée de traitement pour les traitements ultérieurs (mois)	1,4	3,1	3,5	8,0
Sunitinib				
Survie moyenne par année (mois)	10,7	8,6	6,9	26,2
Durée de traitement moyenne de 1 ^{ère} ligne (mois)	8,1	3,9	2,2	14,2
Différence entre survie moyenne et durée de traitement de 1 ^{ère} ligne (mois)	2,6	4,7	4,7	12,0
Durée de traitement pour les traitements ultérieurs (mois)	2,2	3,9	3,9	10,0
Nivolumab + ipilimumab				
Survie moyenne par année (mois)	11,0	9,4	8,0	28,4
Durée de traitement moyenne de 1 ^{ère} ligne (mois)	8,0	4,6	3,3	12,3
Différence entre survie moyenne et durée de traitement de 1 ^{ère} ligne (mois)	3,0	4,8	4,7	14,7
Durée de traitement pour les traitements ultérieurs (mois)	2,4	3,8	3,8	10,0
Pazopanib				
Survie moyenne par année (mois)	10,9	8,9	7,2	27,0
Durée de traitement moyenne de 1 ^{ère} ligne (mois)	7,5	3,1	1,7	12,3
Différence entre survie moyenne et durée de traitement de 1 ^{ère} ligne (mois)	3,4	5,8	5,5	14,7
Durée de traitement pour les traitements ultérieurs (mois)	2,3	4,0	3,7	10,0
Pembrolizumab + axitinib				
Survie moyenne par année (mois)	11,3	9,5	7,80	28,6
Durée de traitement moyenne de 1 ^{ère} ligne (mois)	9,3	5,3	3,20	17,8
Différence entre survie moyenne et durée de traitement de 1 ^{ère} ligne (mois)	2,0	4,2	4,6	10,8
Durée de traitement pour les traitements ultérieurs (mois)	1,9	3,9	4,2	10,0

Survie globale

Tableau 63 Survie à chaque année du modèle selon les traitements de 1ère ligne

Traitement de 1ère ligne	Survie globale (pourcentage*)		
	Année 1	Année 2	Année 3
Nivolumab + cabozantinib	87%	73%	61%
Sunitinib	80%	64%	51%
Nivolumab + ipilimumab	85%	72%	62%
Pazopanib	82%	66%	54%
Pembrolizumab + axitinib	87%	72%	59%

* 1 mois = 30,4375 jours

Evènements indésirables

Tableau 64 Occurrence des EI retenus dans le modèle d'AIB

Type d'EI	Nivolumab + cabozantinib		Sunitinib		Pazopanib		Pembrolizumab + axitinib		Nivolumab + ipilimumab	
	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4
ALAT	24%	6%	18%	3%	42%	17%	14%	13%	8%	5%
Anémie	14%	2%	28%	6%	29%	2%	7%	1%	11%	3%
ASAT	24%	4%	25%	2%	48%	12%	19%	7%	10%	4%
Asthénie	18%	4%	13%	3%	6%	2%	13%	3%	14%	3%
Augmentation de l'amylose	12%	4%	5%	4%	0%	0%	0%	0%	8%	6%
Augmentation des lipases	11%	7%	3%	3%	0%	0%	0%	0%	7%	12%
Diarrhée	56%	8%	47%	6%	54%	9%	45%	9%	36%	5%
Diminution de l'appétit	28%	2%	28%	2%	36%	1%	27%	3%	21%	2%
Diminution des plaquettes	6%	0%	7%	5%	0%	0%	4%	0%	2%	0%
Dysgueusie	24%	0%	28%	0%	26%	0%	11%	0%	6%	0%

Dyspho- nie	18%	0%	3%	0%	0%	0%	25%	0%	4%	0%
Syn- drome mains- pieds	33%	8%	36%	9%	24%	6%	23%	5%	2%	0%
Fatigue	29%	3%	39%	11%	44%	11%	36%	3%	39%	6%
Hypo- natrémie	7%	9%	3%	4%	0%	0%	0%	1%	3%	4%
Hypo- phos- phatémi e	8%	6%	4%	1%	0%	0%	1%	1%	2%	1%
Hyper- tension	23%	13%	26%	17%	32%	15%	22%	22%	7%	4%
Hypo- thy- roïdisme	35%	0%	28%	0%	12%	0%	35%	0%	18%	0%
Inflam- mation des mu- queuses	21%	1%	24%	3%	10%	1%	12%	1%	3%	0%
Nausée	28%	1%	38%	1%	42%	2%	27%	1%	28%	2%
Neutro- pénie	4%	1%	22%	10%	32%	5%	2%	0%	1%	0%
Protéi- nurie	8%	3%	7%	2%	14%	4%	15%	3%	1%	0%
Prurit	20%	0%	5%	0%	0%	0%	15%	0%	35%	1%
Rash	21%	2%	15%	0%	17%	1%	14%	0%	25%	2%
Stoma- tite	16%	3%	24%	2%	13%	1%	15%	1%	6%	0%
Throm- bocyto- pénie	8%	1%	28%	10%	37%	4%	3%	0%	1%	0%
Vomis- sements	17%	2%	23%	2%	26%	2%	15%	0%	20%	1%

5.3. Mesure et valorisation des coûts

Cette analyse intègre les ressources consommées relatives aux coûts suivants :

- Coût de traitements (i.e. acquisition, y compris les pertes de reliquat, administration) ;
- Coût de suivi de la pathologie (i.e. consultations médicales, examens biologiques, imagerie médicale) ;
- Coût de prise en charge des événements indésirables ;

- Coût des traitements ultérieurs ;
- Coût de transport ;
- Coût de fin de vie ;
- Déduction du reste à charge pour les patients (participation forfaitaire et franchise).

Tous les coûts sont exprimés en euros 2020. Les coûts antérieurs ont été actualisés par l'application de l'évolution de l'indice des prix à la consommation (IPC), ensemble des ménages, services de santé, publié par l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) et valorisés par la perspective Assurance Maladie.

5.4. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.4.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 65 Population cible incidente et population rejointe incidente - Scénario sans nivolumab + cabozantinib

Population d'intérêt	Année	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Population cible incidente		7 739	8 004	8 278	24 022
Population rejointe incidente	Sunitinib	■	■	■	■
	Nivolumab + ipilimumab	■	■	■	■
	Pazopanib	■	■	■	■
	Pembrolizumab + axitinib	■	■	■	■

Tableau 66 Population cible incidente et population rejointe incidente - Scénario avec nivolumab + cabozantinib

Population d'intérêt	Année	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Population cible incidente		7 739	8 004	8 278	24 022
Population rejointe incidente	Nivolumab + cabozantinib	■	■	■	■
	Sunitinib	■	■	■	■
	Nivolumab + ipilimumab	■	■	■	■
	Pazopanib	■	■	■	■
	Pembrolizumab + axitinib	■	■	■	■

Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 67 Répartition des coûts par patient par année sur un horizon temporel de 3 ans pour l'ensemble des stratégies thérapeutiques

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Nivolumab + cabozantinib				
Coût d'acquisition des traitements (€)	██████	██████	██████	██████
Coût d'administration des traitements (€)	7 622	5 004	-	12 626
Coût de suivi des patients (€)	4 707	3 817	3 181	11 704
Coût de fin de vie (€)	483	501	435	1 419
Coût des Els (€)	1 962	-	-	1 962
Coût des traitements post-progression (€)	4 265	9 445	10 664	24 374
Reste à charge (€)	-100	-100	-100	-300
Coûts totaux (€)	██████	██████	██████	██████
Sunitinib				
Coût d'acquisition des traitements (€)	22 057	10 620	5 991	38 669
Coût d'administration des traitements (€)	0	-	-	0
Coût de suivi des patients (€)	4 468	3 419	2 743	10 631
Coût de fin de vie (€)	733	576	460	1 769
Coût des Els (€)	2 745	-	-	2 745
Coût des traitements post-progression (€)	9 781	17 682	17 682	45 144
Reste à charge (€)	-100	-100	-100	-300
Coûts totaux (€)	39 685	32 198	26 776	98 659
Nivolumab + ipilimumab				
Coût d'acquisition des traitements (€)	██████	██████	██████	██████
Coût d'administration des traitements (€)	5 090	3 542	2 541	11 172
Coût de suivi des patients (€)	4 587	3 737	3 181	11 506
Coût de fin de vie (€)	554	452	384	1 391
Coût des Els (€)	1 014	-	-	1 014
Coût des traitements post-progression (€)	9 640	15 424	15 103	40 168
Reste à charge (€)	-100	-100	-100	-300
Coûts totaux (€)	██████	██████	██████	██████
Pazopanib				
Coût d'acquisition des traitements (€)	19 621	8 110	4 447	32 178
Coût d'administration des traitements (€)	0	-	-	0
Coût de suivi des patients (€)	4 334	3 539	2 863	10 735
Coût de fin de vie (€)	656	569	464	1 689

Coût des Els (€)	2 244	-	-	2 244
Coût des traitements post-progression (€)	10 442	17 812	16 891	45 145
Reste à charge (€)	-100	-100	-100	-300
Coûts totaux (€)	37 196	29 929	24 565	91 691
Pembrolizumab + axitinib				
Coût d'acquisition des traitements (€)	102 920	58 940	11 244	173 104
Coût d'administration des traitements (€)	6 296	3 627	-	9 923
Coût de suivi des patients (€)	4 707	3 777	3 101	11 585
Coût de fin de vie (€)	480	542	470	1 493
Coût des Els (€)	1 572	-	-	1 572
Coût des traitements post-progression (€)	5 388	10 775	11 802	27 965
Reste à charge (€)	-100	-100	-100	-300
Coûts totaux (€)	121 263	77 561	26 517	225 341

EI : Évènements Indésirables.

Impact budgétaire

Tableau 68 Résultats de l'AIB de référence par année et cumulé sur 3 ans

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Scénario sans nivolumab + cabozantinib				
Nombre de nouveaux patients traités	7,739	8,004	8,278	24,022
Coût d'acquisition des traitements (M€)	■	■	■	■
sunitinib (ITK)	13,7	15,4	17,1	46,1
nivolumab + ipilimumab (immunothérapie)	■	■	■	■
pembrolizumab (immunothérapie)	266,6	447,4	461,5	1 175,5
axitinib (ITK)	122,1	203,6	252,3	578,0
pazopanib (ITK)	9,9	11,9	13,6	35,4
Coût d'administration des traitements (M€)	38,2	65,4	76,0	179,7
Coût de suivi des patients ¹ (M€)	35,9	65,9	92,2	193,9
Coût de fin de vie (M€)	4,2	8,2	11,9	24,3
Coût des Els (M€)	11,6	11,6	11,9	35,2
Coût des traitements post-progression (M€)	59,0	164,3	275,5	498,8
Reste à charge ² (M€)	-0,8	-1,6	-2,4	-4,7
Coûts totaux (M€)	■	■	■	■
Scénario avec nivolumab + cabozantinib				
Nombre de nouveaux patients traités	7 739	8 004	8 278	24 022
Coût d'acquisition des traitements (M€)	■	■	■	■

nivolumab (immunothérapie)	■	■	■	■
cabozantinib (ITK)	22,6	81,1	146,4	250,1
sunitinib (ITK)	13,7	15,4	17,1	46,1
nivolumab + ipilimumab (immunothérapie)	■	■	■	■
pembrolizumab (immunothérapie)	240,4	353,2	316,5	910,1
axitinib (ITK)	110,1	160,5	182,2	452,8
pazopanib (ITK)	10,6	12,2	13,8	36,7
Coût d'administration des traitements (M€)	38,8	68,0	80,7	187,5
Coût de suivi des patients ¹ (M€)	35,9	66,0	92,3	194,1
Coût de fin de vie (M€)	4,2	8,2	11,8	24,2
Coût des Els (M€)	11,9	12,3	13,0	37,2
Coût des traitements post-progression (M€)	58,2	160,7	267,5	486,4
Reste à charge ² (M€)	-0,8	-1,6	-2,4	-4,7
Coûts totaux (M€)	■	■	■	■

EI : Évènements Indésirables ; ITK : Inhibiteur de la tyrosine kinase ; M€ : millions d'euros.

¹ Comprend le coût de suivi à l'initiation du traitement présenté dans le modèle ;

² Somme des coûts de franchises et participations forfaitaires

Tableau 69 Résultats de l'impact budgétaire cumulé sur 3 ans

	Coût total incrémental (€) marché avec vs. sans nivolumab + cabozantinib	Variation incrémentale (%) marché avec vs. sans nivolumab + cabozantinib
Coût d'acquisition des traitements (€)	■	3,42%
immunothérapies	■	-2,65%
ITK	■	19,14%
Coût d'administration des traitements (€)	7 818 912	4,35%
Coût de suivi des traitements (€)	192 770	0,10%
Coût de fin de vie (€)	-94 415	-0,39%
Coût des Els (€)	1 964 231	5,58%
Coût des traitements post-progression (€)	-12 331 853	-2,47%
Reste à charge (€)	-264	0,01%
Coûts totaux (€)	■	2,38%

Pour une population cible totale de 24 002 patients sur un horizon temporel de 3 ans, le coût total de prise en charge de ces patients est estimé à ■ d'euros (Tableau 68) dans le scénario avec nivolumab + cabozantinib.

Figure 12 Coûts incrémentaux par poste de dépense sur l'horizon temporel de 3 ans (scénario avec nivolumab + cabozantinib versus scénario sans nivolumab + cabozantinib)



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

Les paramètres du modèle suivants ont été testés :

- Horizon temporel,
- Poids des patients,
- Méthode d'estimation des durées de traitement,
- Durée de traitement de nivolumab + cabozantinib,
- Survie globale de nivolumab + cabozantinib,
- Parts de marché de nivolumab + cabozantinib,
- Taille de la population cible,
- Prix de nivolumab et de cabozantinib,
- Prix des comparateurs,
- Distribution des patients recevant 240 mg et 480 mg de nivolumab,
- Méthode d'estimation des coûts de suivi,
- Evaluation des EI,
- Prise en compte et paramètres relatifs aux traitements post-progression
- Reste à charge.

Tableau 70 Analyse de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

#	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité
1	Horizon temporel	3 ans	5 ans
2	Poids des patients	79,0 kg (poids des patients français de l'essai CheckMate 214)	81,6 kg (poids des patients de l'essai CheckMate 9ER)
2bis			73 kg (poids des patients dans l'étude AplusA)
3	Durée de traitement	Utilisation de la PFS	Utilisation de la TTD pour nivolumab + cabozantinib, nivolumab + ipilimumab et sunitinib
4		Modèle de PF pour la SSP avec le meilleur ajustement statistique	2 ^e meilleur modèle de PF
5A		Durée de traitement de nivo+cabo	SSP +10%
5B		Année 1 : 9.90 mois Année 2 : 6.50 mois Année 3 : 4.50 mois	SSP -10%
6A	Survie globale de nivolumab + cabozantinib	Année 1 : 11.3 mois, 86,72%	SG (%) +5%
6B		Année 2 : 9.6 mois; 72,93% Année 3 : 8 mois; 60,96%	SG (%) -5%
7A	Parts de marché de nivolumab + cabozantinib	Année 1 :  Année 2 :  Année 3 : 	Analyse de référence + 20% à partir d'une prise de parts de marché uniforme sur les autres comparateurs
7B	Parts de marché de nivolumab + cabozantinib	Année 1 :  Année 2 :  Année 3 : 	Analyse de référence -20% avec une distribution des parts de marché uniforme sur les autres comparateurs
8A	Population cible	Année 1 : 7 739 patients Année 2 : 8 004 patients Année 3 : 8 278 patients	Borne basse de l'estimation Année 1 : 6 575 Année 2 : 6 801 Année 3 : 7 033
8B			Borne haute de l'estimation Année 1 : 8 992 Année 2 : 9 300 Année 3 : 9 618
9	Prix de nivolumab	10,34 € par mg	-20%
10	Prix de cabozantinib	4,03 € par mg	-81,4% (prix pour lequel l'association est sur la frontière d'efficience)
11	Prix de nivolumab + cabozantinib	Nivo: 10,34 € par mg Cabo: 4,03 € par mg	-20%
12	Prix de sunitinib	Prix inscrit au JO : 2,68 €/mg	-10%
13	Prix de pazopanib	Prix inscrit au JO : 0,11 €/mg	-10%

14	Prix de l'association pembrolizumab + axitinib	Pembro: prix inscrit au JO : 26,47 €/mg Axitinib: prix inscrit au JO : 11,53 €/mg	-10%
15	Prix de l'ipilimumab	Prix inscrit au JO : 58,61 €/mg	-10%
16	Prix de l'ensemble des comparateurs	Prix inscrits au JO	-10%
17A	% de patients recevant 240mg versus 480mg de nivolumab	50%/50%	0%/100%
17B			100%/0%
18	Perte de reliquat	Inclus (1,06%)	Exclus
19	Coûts de suivi	Approche par micro-costing Suivi à l'initiation : 214,47 € Suivi en pré-progression : 398,48 € Suivi en post-progression : 398,48 €	Maroun et al, (sans les restes à charge qui sont déjà compris) Suivi à l'initiation : 0€ Suivi en pré-progression : 824,13€ Suivi en post-progression : 829,26€
20A	Coûts des Els	Inclus	Pas d'Els pris en compte
20B		Grade 1-2: Mickisch Grade 3-4: tarifs GHS	Grade 3-4 issus de Mickisch
21		El toutes causes	Sélection alternative (El liés aux traitements de grade 3-4 <2%)
22A	Traitements post-progression	Inclus	Exclus (0%)
22B		-60.9% des patients reçoivent un traitement ultérieur – Issu de la moyenne dans les bras des essais CheckMate 214 et KeyNote 426)	-74,6% des patients reçoivent un traitement ultérieur sur la base de Thiery-Vuillemin
22C		-Distribution des traitements basées sur les essais pivots (CheckMate 9ER, CheckMate 214, KeyNote 426)	-60.9% des patients reçoivent un traitement ultérieur - Recommandations ESMO
22D			- 60.9% des patients reçoivent un traitement ultérieur - Intention de prescription de l'étude AplusA
23	Reste à charge	Reste à charge appliqués aux coûts des traitements, consultations, examens, transports dans la limite de 100€/an et par personne	Pas de reste à charge

El : Évènements indésirable ; GHS : Groupe Homogène de Séjour ; PF : Polynômes Fractionnaires ; SG : Survie globale ; SPP : Survie post-progression ; SSP : Survie sans progression ; TTC : Toutes taxes comprises.

Tableau 71 Synthèse des résultats cumulés des analyses de sensibilité sur un horizon temporel de 3 ans

#	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Coût total (€)		Coût incrémental (€)	Variation par rapport à l'analyse de référence
				Sans nivolumab + cabozantinib	Avec nivolumab + cabozantinib		
Analyse de référence							-
1	Horizon temporel	3 ans	5 ans				+248,01%
2	Poids des patients	Poids des patients français de CM-214 : 79,0 kg	Poids des patients de CM-9ER : 81,6 kg				< 1%
2bis			Poids issu de l'étude A+A : 73 kg				+1,25%
3	Durée de traitement	Utilisation des courbes de SSP	Utilisation des courbes TTD pour N+C, N+I, et SUNI				-22,25%
4			Utilisation des courbes SSP pour les autres comparateurs				
4			Modèle de PF pour la SSP avec le meilleur ajustement statistique	2 ^e meilleur modèle de PF			
5A	Durée de traitement pour N+C	Année 1 : 9.90 mois Année 2 : 6.50 mois Année 3 : 4.50 mois	SSP +10%				+50,42%
5B			SSP -10%				-51,03%
6A	Survie globale de nivolumab + cabozantinib	Année 1 : 11.3 mois, 86,72% Année 2 : 9.6 mois; 72,93% Année 3 : 8 mois; 60,96%	SG (%) +5%				+13,90%
6B			SG (%) -5%				-13,90%
7A	Parts de marché de nivolumab + cabozantinib	Année 1 : Année 2 : Année 3 :	Analyse de référence + 20% à partir d'une prise de parts de marché uniforme sur les autres comparateurs				+73,20%
7B			Analyse de référence -20% avec une distribution des parts de marché uniforme sur les autres comparateurs				-73,20%

8A	Population cible	Année 1 : 7 739 patients Année 2 : 8 004 patients Année 3 : 8 278 patients	Borne basse de l'estimation Année 1 : 6 575 Année 2 : 6 801 Année 3 : 7 033				-15,04%
8B			Borne haute de l'estimation Année 1 : 8 992 Année 2 : 9 300 Année 3 : 9 618				+16,19%
9	Prix de nivolumab	10,34 € par mg	-20%				-56,94%
10	Prix de cabozantinib	4,03 € par mg	-81,4% (prix pour lequel l'association est sur la frontière d'efficience)				-255,21%
11	Prix de nivolumab + cabozantinib	Nivo: 10,34 € par mg Cabo: 4,03 € par mg	-20% pour les deux molécules				-120,66%
12	Prix de sunitinib	Prix inscrit au JO : 2,68 €/mg	-10%				< 1%
13	Prix de pazopanib	Prix inscrit au JO : 0,11 €/mg	-10%				< 1%
14	Prix de pembrolizumab + axitinib	Pembro: prix inscrit au JO : 26,47 €/mg Axitinib: prix inscrit au JO : 11,53 €/mg	-10% pour chaque molécule				+33,80%
15	Prix de ipilimumab	Prix inscrit au JO : 58,61 €/mg	-10%				< 1%
16	Prix de tous les comparateurs	Prix inscrits au JO	-10%				+55,07%
17A	% de patients recevant 240mg versus 480mg de nivolumab	50%/50%	0%/100%				-14,07%
17B			100%/0%				+14,07%
18	Perte de reliquat	Inclus (1,06%)	Non pris en compte				-3,05%
19	Coûts de suivi	Approche par micro-costing Suivi à l'initiation : 214,47 € Suivi en pré-progression : 398,48 €	Maroun et al, (sans les restes à charge qui sont déjà compris) Suivi à l'initiation : 0€ Suivi en pré-progression : 824,13€				< 1%

		Suivi en post-progression : 398,48 €	Suivi en post-progression : 829,26€				
20A	Coûts des Els	Pris en compte	Pas d'Els pris en compte	■	■	■	-2,50%
20B		Grade 1-2: Mickisch Grade 3-4: tarifs GHS	Grade 3-4 issus de Mickisch	■	■	■	< 1%
21		EI toutes causes	Sélection alternative (EI liés aux traitements de grade 3-4 <2%)	■	■	■	< 1%
22A	Post-progression treatment	Inclus	Exclus (0%)	■	■	■	+15,71%
22B		-60.9% des patients reçoivent un traitement ultérieur – Issu de la moyenne dans les bras des essais CheckMate 214 et KeyNote 426)	Inclus -74,6% des patients reçoivent un traitement ultérieur sur la base de Thiery-Vuillemin	■	■	■	-3,53%
22C		-Distribution des traitements basées sur les essais pivots (CheckMate 9ER, CheckMate 214, KeyNote 426)	Inclus -60.9% -Distribution des traitements basée sur les recommandations ESMO	■	■	■ M	+13,67%
22D			Inclus -60.9% -Distribution des traitements basée sur les intentions de prescription de l'étude A+A	■	■	■ M	+12,42%
23	Reste à charge	Reste à charge appliqués aux coûts des traitements, consultations, examens, transports dans la limite de 100€/an et par personne	Pas de reste à charge	■	■	■	< 1%

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	97
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	98

Annexe 1. Documents supports

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 06/05/2021) ;
- Rapport technique (version 06/05/2021) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version 06/05/2021)

Réponses aux questions techniques adressées le 18/10/2021.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Documents supports

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel.

Le projet d'avis a été validé le 14 décembre 2021.

ECHANGE TECHNIQUE

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

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

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

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

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

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

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

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

Contexte

Remarque : il semblerait que le modèle Excel fourni ne permette pas de tester des alternatives, étant bloqué. Pouvez-vous nous transmettre un modèle adéquat ?

1. Avez-vous des éléments sur les raisons de la suspension de l'évaluation du dossier au Royaume-Uni ?
2. Pouvez-vous indiquer les chiffres d'affaires annuel attendus à 2 ans (en précisant HT et TTC) pour :
 - L'ensemble des indications ?
 - L'indication évaluée ?
3. Pouvez-vous indiquer :
 - la dépense moyenne par patient en précisant HT et TTC ?
 - le montant remboursable par an dans l'indication ?
 - le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur (J.O. du XX/XX/XXXX), au moment du dépôt de la demande ?

4. Pouvez-vous nous communiquer les données d'ATU, et a minima le nombre de patients actuellement traités grâce à l'ATU ?
5. Pouvez-vous joindre au dossier la référence bibliographique n°15 ?
6. Les analyses en sous-groupes (groupes pronostiques) étaient-elles prévues au protocole de l'essai pivot ?

Choix structurant de l'évaluation

Objectif

7. Selon les réponses et les modifications apportées (par ex. la population d'analyse) dans le cadre de cet échange technique, merci de préciser une éventuelle redéfinition de l'objectif de l'évaluation économique.

Population d'analyse

8. La population d'analyse telle qu'énoncée dans le rapport technique correspond à la population d'AMM. Cependant, cette population doit être définie en fonction de la demande de remboursement à savoir « les patients adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé ». Le demande de remboursement semble donc être restreinte par rapport à l'indication de l'AMM (cette information n'est d'ailleurs ni mentionnée dans le rapport de présentation, ni dans le rapport technique). Par conséquent, pouvez-vous mettre à jour les différents documents avec cette information ?
 - Pouvez-vous clarifier le périmètre de cette population et indiquer la proportion relative à ces patients en pratique courante ?

Explication : Dans le guide méthodologique, il est mentionné que : « dans le cadre spécifique des avis de la CEESP relatifs aux produits de santé, la population d'analyse est définie par l'article R. 161-71-3 du Code de la sécurité sociale, qui précise que la CEESP « émet un avis sur l'efficacité prévisible ou constatée de la prise en charge par l'assurance maladie du produit de santé ou de la technologie ». La population d'analyse dans ces avis correspond à la population de l'indication sur laquelle la Commission de la transparence (CT) [...] émet un avis de remboursement par l'Assurance maladie ».

9. Une étude de marché AplusA a été menée pour renseigner les comparateurs. Dans quelle mesure les résultats portant sur la population de cette étude de marché sont transposables à la population susceptible d'être traitée en pratique courante concernant la demande de remboursement (en référence notamment au sous-type histologique « cellules claires » ?

Analyses en sous-groupes

10. Chez les patients au pronostic intermédiaire ou défavorable, pazopanib et sunitibib sont considérés équivalents. Pouvez-vous davantage justifier cette hypothèse ?

Données cliniques intégrées

11. Pouvez-vous discuter et justifier le choix d'une méta-analyse en réseau à polynômes fractionnaires par rapport à d'autres types de comparaison indirecte (par exemple la méthode d'Ouwens) ?
12. Pouvez-vous présenter et discuter des potentiels modificateurs de l'effet du traitement ? Une comparaison de ces variables entre les différents essais composant la méta-analyse est attendu afin d'assurer une robustesse de la comparaison.
13. Pouvez-vous entre les différentes études composant la méta-analyse comparer :

- les caractéristiques des patients ;
- le design des études ;
- l'administration des traitements (doses et régimes, notamment du sunitinib entre les études)
- les résultats des critères de jugements et les durées de suivi (SG/SSP sur la population totale et par sous-groupes) ?

Une discussion approfondie (et notamment une analyse qualitative et quantitative de l'hétérogénéité) sont attendues entre les différentes études, permettant ainsi de valider les études retenues.

14. Pouvez-vous discuter de l'éventuel biais de l'introduction de l'association nivolumab + ipilimumab dans le réseau alors qu'il est indiqué dans une population restreinte (pronostics intermédiaire/défavorable) ?

Choix de modélisation

Population simulée

15. Concernant l'analyse de la représentativité de la population simulée à la population française, pouvez-vous ajouter :
 - La variable de comparaison « score pronostic (IMCD) » pour laquelle des données sont disponibles dans l'essai et l'étude de Thiery-Vuillemin et al. (2017) et discuter des potentielles différences et de leurs impacts ?
 - Les caractéristiques des patients issus de l'étude de marché AplusA et les comparer à celles de l'essai ?
16. Disposez-vous de données permettant de vérifier la transposabilité de la répartition des scores pronostics (IMDC) observée dans l'essai à la pratique réelle ?

Choix, structure du modèle et modélisation

17. Pouvez-vous justifier le choix du modèle d'aire sous la courbe pour simuler la première et la seconde ligne de traitement au regard des données collectées dans votre essai clinique (qui comportent très peu de résultats sur l'effet de la seconde ligne) ?
18. Pouvez-vous justifier davantage l'hypothèse d'une absence d'atténuation des effets traitements dans le temps ? Sauf argument contraire recevable, une perte d'efficacité au cours du temps est préférable en analyse principale.

Évènements intercurrents

Évènements indésirables

19. Pouvez-vous intégrer les EI de grade 3-4 survenant à une fréquence $\geq 5\%$ dans au moins un des deux bras ?

Explication : le choix d'une fréquence de survenue de 15% est très élevé et ne reflète pas le profil de tolérance des traitements.

20. Sauf argument contraire, la fréquence estimée et retenue dans l'évaluation doit être la fréquence totale d'évènements observée au cours de l'essai et non la fréquence de patients ayant eu au moins un évènement (cf guide méthodologie).
21. Pouvez-vous justifier la sélection d'autres sources pour estimer les EI associés au bras sunitinib alors que des données sont disponibles dans l'essai pivot CheckMate9ER ?

22. Pouvez-vous documenter les délais d'apparition des EI afin de justifier le fait de les comptabiliser en une fois au 1^e cycle ? Pouvez-vous nous confirmer que la non prise en compte de la récurrence est défavorable au produit évalué ?

Durée de traitement

23. Comment estimez-vous la durée des traitements comparateurs ?
24. Afin d'étayer le choix d'aligner la durée de traitement sur la durée avant progression, pouvez-vous nous indiquer, pour les essais retenus dans la modélisation, la part de patients arrêtant le traitement du fait de la progression et la part des patients arrêtant le traitement du fait de la tolérance ?
25. Pouvez-vous vérifier que les résultats de l'analyse de sensibilité sur la durée de traitement sont inclus dans le rapport ? (RT page 74, AS annoncées mais résultats non présentés). Il est attendu de retenir l'hypothèse la moins favorable au produit évalué dans l'analyse de référence.

Traitements post-progression

26. Pouvez-vous détailler le pourcentage retenu (61%) pour estimer la proportion de patient recevant un traitement post-progression ?

Identification, mesure et valorisation des utilités

27. Pouvez-vous fournir les détails sur l'estimation du modèle mixte à mesures répétées et ses résultats ?

Explication : les variable(s) dépendante(s), covariables, facteurs, nombre de visites incluses dans le modèle, résultats de l'estimation (indicateurs d'ajustements et coefficients estimés) etc sont attendus.

28. Pouvez-vous justifier le choix de scores d'utilité indépendants du bras du traitement ?

Explication : une spécification du modèle stratifié sur le bras de traitement ou une spécification du modèle incluant le facteur bras de traitement est attendue. Ces spécifications permettront de confirmer ou d'infirmer si les utilités ne sont pas significativement liées au bras de traitement.

29. Serait-il possible d'ajuster les scores d'utilité sur l'âge ? A minima il est attendu cet ajustement dans une analyse de sensibilité.
30. Pouvez-vous présenter l'étude de Swinburn et al. utilisée pour documenter les désutilités associées aux événements indésirables ? Il est également attendu une comparaison des caractéristiques entre ces patients et celles de la population simulée.
31. Pouvez-vous justifier l'hypothèse d'absence d'impact sur la qualité de vie concernant les EI suivants : ALAT, ASAT, hypothyroïdisme, augmentation des lipases, diminution du nombre de plaquettes, rash ?

Identification, mesure et valorisation des coûts

32. Concernant le poids moyen retenu dans le modèle, pouvez-vous considérer un poids moyen correspondant à des patients français ?
33. Concernant le coût de Cabometyx, et des comparateurs, pouvez-vous expliquer (et modifier le cas échéant) le fait ne pas avoir considéré un honoraire de dispensation particulier par ordonnance comportant un ou plusieurs médicaments dits spécifiques de 3,57 € ?
34. Concernant le coût d'administration (rapport technique page 84), pouvez-vous préciser où la répartition des 80/20% est mentionnée dans la publication de Maroun et al. ?

35. A propos du partage de flacons, pouvez-vous fournir plus de précisions sur la référence 63 afin de documenter les chiffres retenus dans le modèle ?
 36. Pouvez-vous mettre en regard les résultats des coûts de suivi retenus dans le dossier, et ceux reportés dans la publication de Maroun et al, et apporter une discussion sur les potentielles différences ?
 37. Il est mentionné que les ressources consommées sont issues d'avis d'experts d'une analyse d'efficacité de nivolumab+ipilimumab, mais il semblerait que ce soit la publication Maroun et al qui ait été utilisée. Pouvez-vous vérifier la source ?
 38. Dans quelle mesure les traitements de 2L (et sa répartition) retenus dans le modèle reflètent la pratique clinique française ? Disposez-vous dans l'étude de marché AplusA (ou autre source) de données permettant d'appuyer celles retenues dans le modèle ? Que préconisent les recommandations cliniques ?
 39. Pouvez-vous nous démontrer que la proportion retenue pour documenter le nombre de patients recevant un traitement de 2e ligne soit un choix conservateur ?
-

Validation

40. Pouvez-vous fournir et comparer les médianes de survie simulées pour la PFS ainsi que les taux de survie à 9 mois ?
-

Analyses de sensibilité

41. Pouvez-vous fournir des analyses de relation du prix et du RDCR pour des variations de prix de cabozantinib, de nivolumab et de l'association en indiquant dans quelles fourchettes de prix ces relations restent valables (c'est-à-dire pour quels prix la frontière d'efficacité est modifiée) ?
42. Pouvez-vous préciser de combien le prix de nivolumab doit être baissé pour que l'association nivolumab + cabozantinib soit sur la frontière d'efficacité ? Même question pour le prix de l'association.
43. Pouvez-vous fournir des analyses de sensibilité simulant des baisses de prix des comparateurs ?
44. Pouvez-vous fournir une analyse de sensibilité utilisant les courbes de durée de traitement lorsqu'elles sont disponibles ?
45. Pouvez-vous présenter une analyse de sensibilité en retenant un horizon temporel de 10 ans ?
46. Pouvez-vous présenter une analyse de sensibilité sans partage de flacons ?
47. Pouvez-vous présenter une analyse de sensibilité sans les traitements de seconde ligne ?
48. Concernant l'analyse de sensibilité déterministe, pouvez-vous y ajouter les bornes de l'intervalle de confiance des HR, ainsi que les caractéristiques des patients (l'âge par exemple) ?
49. Concernant l'analyse de sensibilité probabiliste, pouvez-vous ajouter certains paramètres : tels que les caractéristiques des patients (âge, poids), et la durée de traitement ?
50. Pouvez-vous dans une analyse en scénario considérer les données d'efficacité et de tolérance du cut-off du 30/30/2020 ?
51. Pouvez-vous dans une analyse en scénario considérer les proportions d'EI liés au traitement (et non toutes causes comme c'est le cas en analyse de référence) ?
52. Pouvez-vous conduire une analyse de sensibilité utilisant les utilités par états de santé issues du MMRM et en y intégrant les désutilités ?

53. Disposez-vous de données dans l'étude de marché AplusA et/ou dans les données d'ATU sur le poids des patients afin de tester ce paramètre en analyse de sensibilité ?
-

Analyses d'impact budgétaire

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

Choix structurants de l'évaluation

Horizon temporel

Population cible

54. Pouvez-vous confirmer que la population cible estimée correspond aux patients pour lesquels l'admission au remboursement est sollicitée ?

Parts de marché

55. Pouvez-vous discuter les hypothèses relatives à la diffusion de cabozantinib + nivolumab sur le marché ? Serait-il attendu que les parts de marché atteignent un plateau à 3 ans ?

Modèle de l'impact budgétaire

56. Le modèle de l'impact budgétaire présenté dans le rapport technique reprend intégralement le modèle de l'analyse de l'efficacité. Pouvez-vous fournir une description claire du modèle de l'impact budgétaire, sa structure et ses hypothèses ? Pouvez-vous fournir un schéma analytique montrant les entrées et les sorties des patients ?

Analyses de sensibilité

57. Pouvez-vous fournir une analyse de sensibilité présentant le prix de nivolumab pour lequel l'association est sur la frontière d'efficacité (identique à l'analyse de sensibilité numéro 7 mais pour le nivolumab) ?
58. Pouvez-vous présenter des analyses de sensibilité en scénario fondées sur des variations des prix des comparateurs concurrents ?
59. Pouvez-vous fournir une analyse en scénario présentant l'analyse d'impact budgétaire sur 5 ans ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 Réseau de la NMA pour la SSP et la SG	40
Figure 2 Extrapolation des données de SSP à 15 ans	42
Figure 3 Extrapolation des données de SG à 15 ans	43
Figure 4 Frontière d'efficacité de l'analyse de référence	63
Figure 5 Diagramme en tornade de l'ASD pour le RDCR	67
Figure 6 Nuage de points multi-options de l'analyse de référence	68
Figure 7 Courbes d'acceptabilité multi-options de l'analyse de référence	68
Figure 8 Frontière d'efficacité de l'analyse exploratoire chez les patients au pronostic intermédiaire ou défavorable	77
Figure 9 Nuage de points des différentiels de coûts et de QALY entre l'association nivolumab + cabozantinib et l'association nivolumab + ipilimumab	77
Figure 10 Population cible de l'association nivolumab + cabozantinib dans l'extension d'indication en 2018	78

Table des tableaux

Tableau 1 Synthèse des réserves sur l'étude d'efficacité	9
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	10
Tableau 3 Contexte administratif*	11
Tableau 4 Contexte clinique	12
Tableau 5 Essais cliniques en cours	13
Tableau 6 Synthèse du choix des options thérapeutiques pertinentes pour l'évaluation économique	34
Tableau 7 Caractéristiques de la population simulée	35
Tableau 8 Mise en regard des principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude CheckMate 9ER à celles des patients en conditions réelles d'utilisation en France.	36
Tableau 9 Mise en regard des principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude CheckMate 9ER à celles des patients français issus de l'essai clinique Keynote 426	37
Tableau 10 Résultats sur le critère principal de survie sans progression à l'extraction de base du 10/09/2020 - Étude CheckMate 9ER	38
Tableau 11 Survie globale à l'extraction de base du 10/09/2020 – Étude CheckMate 9ER	39
Tableau 12 Données d'entrée de la méta-analyse en réseau	40

Tableau 13 Etapes permettant la vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques pour la SSP	41
Tableau 14 Etapes permettant la vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques pour la SG	41
Tableau 15 Ajustement statistique (DIC) des deux meilleurs modèles de PF pour la SSP	42
Tableau 16 Ajustement statistique (DIC) des deux meilleurs modèles de PF pour la SG	42
Tableau 17 Etats des lieux des données de tolérance	43
Tableau 18 EI toutes causes de grade 1-2 et 3-4 considérés dans le modèle et fréquence de survenue associées	44
Tableau 19 Répartition des traitements de seconde ligne	47
Tableau 20 Valeurs moyennes d'utilité EQ-5D-3L issues de CheckMate 9ER, estimées d'après un MMRM sur l'état de progression et valorisées selon la matrice de pondération française	47
Tableau 21 Désutilités issues de l'étude sélectionnée	47
Tableau 22 Estimation de valeurs de désutilité par rapprochements entre EI	48
Tableau 23 Décrément de QALY inclus dans le modèle (nivolumab + cabozantinib, nivolumab + ipilimumab, pem-brolizumab + axitinib)	48
Tableau 24 Décrément de QALY inclus dans le modèle (Sunitinib, Pazopanib)	49
Tableau 25 Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie	50
Tableau 26 Coûts d'acquisition des traitements administrés par voie intraveineuse.	51
Tableau 27 Coûts d'acquisition des traitements administrés par voie orale.	51
Tableau 28 Coûts d'acquisition par semaines des traitements inclus dans l'analyse d'efficacité	51
Tableau 29 Coûts d'administration des chimiothérapies	52
Tableau 30 Coût d'une consultation chez un médecin généraliste estimé à partir de l'Open-DAMIR	53
Tableau 31 Coût d'une consultation chez un oncologue médical estimé à partir de l'Open-DAMIR	53
Tableau 32 Coûts unitaires du bilan biologique issus de la NABM réalisé à l'initiation du traitement	53
Tableau 33 Coûts unitaires du bilan biologique issus de la NABM réalisé au cours du suivi des patients en pré progression et post-progression	54
Tableau 34 Détail du coût de la scanographie retenu dans le modèle médico-économique	54
Tableau 35 Coût des événements indésirables par grade (incluant les coûts de transport pour les EIs de grade 3-4)	55
Tableau 36 Schéma d'administration et coûts des traitements post-progression	56
Tableau 37 Coût moyen d'un mode de transport	57
Tableau 38 Pourcentage de décès en fonction du lieu de vie	57
Tableau 39 Coûts ENC de fin de vie	57
Tableau 40 Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle	58

Tableau 41 Comparaisons des résultats du modèle et des résultats des essais	61
Tableau 42 Taux de SSP à 9 mois et médiane de SSP dans les essais cliniques utilisés dans la modélisation et estimés par le modèle	62
Tableau 43 Comparaisons des résultats des analyses d'efficacité dans le traitement du CCR (validation croisée)	62
Tableau 44 Résultat de l'analyse des dominances (analyse de référence)	63
Tableau 45 Résultat de l'analyse des dominances (analyse exploratoire chez les patients au pronostic intermédiaire ou défavorable)	64
Tableau 46 Résultats sur les coûts (totaux et désagrégés, analyse de référence)	64
Tableau 47 Résultats de santé totaux et désagrégés (analyse de référence)	65
Tableau 48 Analyses de sensibilité déterministes de l'analyse de référence	66
Tableau 49 Analyse de sensibilité	69
Tableau 50 Analyses de sensibilité relatives aux choix structurants de l'évaluation	72
Tableau 51 Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation	72
Tableau 52 Résultats de santé totaux et désagrégés (analyse exploratoire chez les patients au pronostic intermédiaire ou défavorable)	75
Tableau 53 Résultats sur les coûts (totaux et désagrégés, analyse exploratoire chez les patients au pronostic intermédiaire ou défavorable)	76
Tableau 54 Résultat de l'analyse des dominances (analyse exploratoire chez les patients au pronostic intermédiaire ou défavorable)	76
Tableau 55 Projection des données d'incidence du cancer du rein en France.	79
Tableau 56 Nombre de patients éligibles à un traitement de 1ère ligne du CCR avancé tous pronostics confondus.	79
Tableau 57 Population rejointe de l'association nivolumab + cabozantinib chaque année sur l'horizon temporel (nombre de patients)	79
Tableau 58 Traitements retenus dans l'AIB de l'association nivolumab + cabozantinib	80
Tableau 59 Parts de marché des traitements retenus dans le scénario sans l'association nivolumab + cabozantinib	81
Tableau 60 Parts de marché dans le scénario intégrant l'association nivolumab + cabozantinib	82
Tableau 61 Estimations de la durée de traitement par année pour chaque stratégie thérapeutique	82
Tableau 62 Méthode d'estimation de la durée de traitements ultérieurs	83
Tableau 63 Survie à chaque année du modèle selon les traitements de 1ère ligne	84
Tableau 64 Occurrence des EI retenus dans le modèle d'AIB	84
Tableau 65 Population cible incidente et population rejointe incidente - Scénario sans nivolumab + cabozantinib	86
Tableau 66 Population cible incidente et population rejointe incidente - Scénario avec nivolumab + cabozantinib	86

Tableau 67 Répartition des coûts par patient par année sur un horizon temporel de 3 ans pour l'ensemble des stratégies thérapeutiques	87
Tableau 68 Résultats de l'AIB de référence par année et cumulé sur 3 ans	88
Tableau 69 Résultats de l'impact budgétaire cumulé sur 3 ans	89
Tableau 70 Analyse de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	91
Tableau 71 Synthèse des résultats cumulés des analyses de sensibilité sur un horizon temporel de 3 ans	93

Références bibliographiques

Bedke J, A. L. (2021). Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Nivolumab plus Cabozantinib Joins Immune Checkpoint Inhibition Combination Therapies for Treatment-naïve Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *European Urology*, :339-42.

Comité de cancérologie de l'association française d'urologie. (2020). *Prise en charge du cancer du rein métastatique*.

Curigliano. (2021). Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer. *Annals of Oncology*, 32(3):422-3.

Maroun R, F. L.-Z. (2018). Real-world costs and outcomes in metastatic renal cell carcinoma patients treated with targeted therapies: a cohort study from the French health insurance database. *Current Medical Research and Opinion in Daily Practice*, :e297-305.

Mickisch G, G. M. (2010). Costs of managing adverse events in the treatment of first-line metastatic renal cell carcinoma: bevacizumab in combination with interferon- α 2a compared with sunitinib. *Br J Cancer*, :80-6.

Noize P, G. A.-O.-G. (2017). Real-life patterns of use, safety and effectiveness of sunitinib in first-line therapy of metastatic renal cell carcinoma: the SANTORIN cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*.

Thiery-Vuillemin A, C. T. (2020). Factors Influencing Overall Survival for Patients With Metastatic Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma in Daily Practice. *Clinical Genitourinary Cancer*.

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-résultat
ACU	Analyse coût-utilité
AIC	Akaike information criterion
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASD	Analyse de sensibilité déterministe
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
AVG	Année de vie
BIC	Bayesian information criterion
CCAFU	Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
CODA	Convergence Diagnostics and Output Analysis
DIC	Critère de déviance
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EI	Évènements indésirables
ENC	Enquêtes nationales des coûts
ESMO	European Society for Medical Oncology
GHM	Groupe homogène de malades
HAS	Haute Autorité de santé
HR	Hazard ratio
IC	Intervalle de confiance
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
INCa	Institut national du cancer
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IPC	Indice des prix à la consommation

ITT	Intention de traiter
MCO	Médecine, chirurgie, obstétrique, odontologie
NABM	Nomenclature des Actes de biologie Médicale
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Méta-analyse en réseau (Network meta-analysis)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PF	Polynôme fractionnaire
PPTTC	Prix publics toutes taxes comprises
QALY	Année de vie ajustée sur la qualité de vie liée à la santé (Quality-adjusted life year)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SG	Survie globale
SMR	Service médical rendu
SPP	Survie post-progression
SSP	Survie sans progression
TKI	Inhibiteur de tyrosine kinase
TTD	Time to treatment discontinuation

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

