



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

**ÉVALUER**

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

**AVIS ECONOMIQUE**

# Cabometyx (cabozantinib)

En association au nivolumab dans  
le carcinome à cellules rénales  
avancé

Validé par la CEESP le 14 décembre 2021

---

# Sommaire

---

<b>1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé</b>	<b>4</b>
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	8
<b>2. Complément A. Contexte de la demande</b>	<b>10</b>
<b>3. Complément B. Tableaux de synthèse</b>	<b>13</b>
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	13
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	23
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	27
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	30
<b>4. Complément C. Annexes relatives à l'étude d'efficience</b>	<b>32</b>
4.1. Choix structurants	32
4.2. Modélisation	35
4.2.1. Population simulée	35
4.2.2. Estimation des courbes de survies	36
4.2.3. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	57
4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	58
4.4. Mesure et valorisation des coûts	59
4.5. Validation	61
4.6. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	71
4.6.1. Résultats sur les coûts	72
<b>5. Complément D. Annexes relatives à l'analyse d'impact budgétaire</b>	<b>74</b>
5.1. Méthode et hypothèses	74
5.2. Résultats et exploration de l'incertitude	77
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	77
<b>Table des annexes</b>	<b>82</b>
<b>Table des illustrations et des tableaux</b>	<b>88</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>90</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>91</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 Ipsen, soutient une demande d'inscription de Cabometyx (cabozantinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne le cabozantinib en association au nivolumab dans le traitement de 1<sup>re</sup> ligne, au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires. La demande de remboursement du cabozantinib est plus restreinte que l'indication de l'AMM obtenue le 26/03/2021, en procédure centralisée : « en association au nivolumab, 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 5 825 et 6 624 patients par an.

Au moment du dépôt de la demande le prix public en vigueur était de 4 840,97 € pour une boîte de 30 comprimés de 20 mg, 40 mg ou 60 mg (J.O. n°0020 du 24/01/2020<sup>1</sup>).

#### 1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au sunitinib dans le traitement de 1<sup>re</sup> ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, au même titre que l'association axitinib-pembrolizumab ;
- un RDCR de 287 696 €/QALY pour l'association cabozantinib + nivolumab par rapport à l'association nivolumab + ipilimumab au prix revendiqué de 4 840,97 € TTC par boîte de 30 comprimés retenu dans la modélisation - **non retenu par la CEESP** ;
- un impact budgétaire de 38 millions d'euros sur trois ans au prix de 4 840,97 € TTC par boîte de 30 comprimés retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de Cabometyx (cabozantinib) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel [REDACTED] sur la période correspondant à la 2<sup>e</sup> année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication. Dans l'indication évaluée le chiffre d'affaires prévisionnel est estimé par l'industriel à [REDACTED] en 2<sup>e</sup> 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.

<sup>1</sup> mise à jour des marges au 01/02/2021

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

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant le traitement des adultes atteints de carcinome hépatocellulaire avancé, de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, de cancer du poumon non à petites cellules métastatique.

### 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 est d'estimer l'efficience de cabozantinib en association au nivolumab dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellule rénales à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, au stade avancé, considérant toutes les options thérapeutiques actuellement utilisées.

### 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 7 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant 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<sup>e</sup> ligne n'est pas complètement prise en compte alors qu'il est attendu que 75% 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 CheckMate 9ER dans lequel peu d'événements sont observés et sur l'hypothèse d'un maintien d'effet traitement sur tout l'horizon temporel ;
- la modélisation non homogène des coûts et de l'efficacité des traitements de seconde ligne ;
- la validation externe insuffisante des résultats modélisés ;
- la méthode d'estimation des scores de désutilité insuffisamment étayée ;
- l'absence de justification des paramètres intégrés dans les analyses de sensibilité et l'absence d'analyse de sensibilité probabiliste sur l'effet relatif des traitements dans l'analyse principale.

### 1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

L'évaluation déposée par l'industriel **ne permet pas de démontrer l'efficience du cabozantinib + nivolumab dans l'indication pour laquelle il demande le remboursement en raison d'une incertitude globale majeure.**

La première source d'incertitude provient de la modélisation des données disponibles :

- l'extrapolation de la survie globale au-delà de l'essai clinique est fragile : bien que le HR observé dans l'essai CheckMate 9ER soit significatif, les médianes de survie globale ne sont pas atteintes dans les bras de traitement nivolumab + cabozantinib et sunitinib au cut-off du 30 mars 2020, engendrant de l'incertitude sur l'effet du traitement au-delà de l'essai clinique. Cette

incertitude est difficilement quantifiable au regard de l'absence de données externes à long terme pour le bras cabozantinib + nivolumab permettant de valider les hypothèses d'extrapolation du laboratoire ;

- le laboratoire fait l'hypothèse d'une durée de traitement égale à la durée jusqu'à progression, sans explorer l'incertitude associée à ce choix ;
- par ailleurs, 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) alors qu'il est attendu, selon le laboratoire, que 75% des patients reçoivent un traitement de seconde ligne ;
- ces limites sont amplifiées par le choix de la structure du modèle qui ne permet pas de modéliser entièrement l'effet des traitements en deuxième ligne au-delà des résultats observés dans l'essai clinique.

La deuxième source d'incertitude provient de certains choix structurants : dans l'analyse de référence portant sur la population totale quel que soit le pronostic, l'association nivolumab + ipilimumab est intégrée, même si non recommandée pour les patients ayant un score pronostic favorable, représentant environ 22,6% de la population totale selon l'essai pivot CheckMate 9ER. Ce choix augmente l'incertitude autour du résultat, puisque le RDCR de l'association nivolumab + cabozantinib est défini en fonction de ce comparateur non pertinent pour une partie de la population. Néanmoins, dans un contexte où les analyses attendues en sous-population n'ont pas pu être réalisées avec une robustesse suffisante, la non-inclusion de ce comparateur dans la population totale aurait engendré une incertitude liée à l'absence d'un comparateur pertinent pour la majorité de la population d'analyse (environ 80% en pratique réelle).

La troisième source d'incertitude provient de l'estimation des désutilités liées aux événements indésirables : selon l'industriel, un score d'utilité a été considéré comme associée à un événement indésirable si la mesure a eu lieu pendant une période au cours de laquelle un événement indésirable est survenu, sans aucune démonstration permettant de conforter que l'utilité observée est effectivement liée à cet événement. Ces scores pourraient donc potentiellement être sous-estimés. L'impact attendu sur les résultats est néanmoins limité.

La quatrième source d'incertitude provient de l'analyse de sensibilité probabiliste, qui est peu informative en raison de la non-intégration dans ses paramètres des données d'efficacité des traitements, alors que l'effet relatif des traitements pourrait avoir un impact important sur le RDCR d'après des analyses univariées en scénarios.

### **1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire**

L'analyse d'impact budgétaire a pour objectif d'estimer les conséquences financières liées à l'introduction de cabozantinib en association au nivolumab, dans la population pour laquelle le remboursement est sollicité.

#### **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 2 réserves importantes relatives à :

- 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 ;
- la modélisation non homogène des coûts et de l'efficacité des traitements de deuxième ligne.

### 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 38 millions d'euros pour une population rejointe estimée à [REDACTED]. Le coût total de prise en charge de ces patients est estimé à 1,858 milliard d'euros dans le scénario sans cabozantinib + nivolumab *versus* 1,896 milliard dans le scénario avec cabozantinib + nivolumab, correspondant à une augmentation de 2% du budget de l'assurance maladie dans cette indication. L'augmentation des dépenses est principalement portée par le poste des coûts d'acquisition des traitements de 1<sup>re</sup> ligne (représentant 110% du l'impact budgétaire). Les autres postes de coûts générant des dépenses supplémentaires sont les coûts de suivi en survie sans progression (augmentation des dépenses de 1,5 millions d'euros environ) et les coûts des événements indésirables. Les postes de coûts des traitements de 2<sup>e</sup> ligne, de coûts de suivi en survie post-progression et de coûts de fin de vie génèrent des économies.

L'impact budgétaire estimé repose sur les hypothèses suivantes :

- Une population cible en année 1 estimée à 6 417 patients, en année 2 à 6 616 patients et en année 3 à 6 821, soit 19 855 patients cumulés sur 3 ans ;
- une population rejointe du traitement cabozantinib + nivolumab de [REDACTED] à 3 ans, au regard des parts de marché estimées par l'industriel [REDACTED] en année 3)
- une prise en compte de l'intensité de la dose relative telle qu'observée dans les essais cliniques pour l'ensemble des traitements considérés (allant de 85 à 95% de la dose recommandée en fonction des RCP des traitements), 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 100% de la population ;
- une part de marché qui passe de [REDACTED] pour les associations à base d'immunothérapies avec l'arrivée de l'association cabozantinib + nivolumab (soit [REDACTED] et de [REDACTED] pour les inhibiteurs de tyrosine kinase en monothérapie ;
- une durée de traitement égale à la durée jusqu'à progression, extrapolée selon la méthode de Ouwens, 2010.

Les principaux éléments qui peuvent modifier cet impact budgétaire sont ceux relatifs à la modélisation des traitements de 2<sup>e</sup> ligne :

- en l'absence de modélisation des traitements de 2<sup>e</sup> ligne, l'impact budgétaire augmente de 38,4% ;
- lorsque 100% des patients sont supposés être traités par un traitement systémique en 2<sup>e</sup> ligne, l'impact budgétaire diminue de 13% et lorsque l'on suppose que ce seront 50% des patients, l'impact budgétaire augmente de 12,7%.

### 1.1.4. Conclusion de la commission

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

- l'évaluation déposée par l'industriel ne permet pas de démontrer l'efficacité de l'association cabozantinib + nivolumab dans l'indication pour laquelle il demande le remboursement en raison d'une incertitude globale majeure ;
- l'association cabozantinib + nivolumab a montré un bénéfice sur la survie globale à court terme, et semble associée à un surcoût global de la stratégie thérapeutique sur le long terme. L'immaturation des données et les limites de la modélisation générant plusieurs sources d'incertitude non

quantifiable ne permettent pas d'estimer l'efficacité du produit à long terme, compte-tenu notamment de l'effet non entièrement pris en compte des secondes lignes de traitement attendues chez les patients après progression ;

- cette incertitude est difficilement quantifiable au regard du suivi limité des études utilisées pour la validité externe permettant de valider les hypothèses d'extrapolation du laboratoire ;
- dans un contexte où la prise en charge des patients évolue rapidement, d'autres hypothèses et choix méthodologiques affectent la transposabilité des résultats en pratique courante de soins et viennent ajouter de l'incertitude autour des résultats, notamment sur la prise en compte des séquences de traitements et donc sur les coûts de prise en charge ;
- le prix, voire le mécanisme de fixation du prix, devrait être adapté au haut niveau d'incertitude et la CEESP confirme l'intérêt de discussions sur la tarification des associations de traitements onéreux ;
- sur la base des hypothèses retenues par le laboratoire, l'impact budgétaire est estimé à 38 millions d'euros à 3 ans pour une population rejointe incidente estimée [REDACTED] patients, soit une augmentation des dépenses de l'assurance maladie dans cette indication de 2%.

### 1.1.5. Données complémentaires

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

- les séquences de traitements et les résultats associés aux différentes lignes de traitement ;
- les données de survie globale.

## 1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Choix structurants</b>			
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)		+	
<b>Modélisation</b>			
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 <sup>e</sup> ligne n'est pas complètement prise en compte alors qu'il attendu que 75% des patients en bénéficient		+	
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		+	

Libellé de la réserve	-	+	++
en charge attendue par les traitements de 2 <sup>e</sup> 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.			
Modélisation non homogène des coûts et de l'efficacité des traitements de seconde ligne		+	
<b>Validation</b>			
Données limitées pour la validation externe de la modélisation		+	
<b>Mesure et valorisation des états de santé</b>			
Estimation des scores de désutilité insuffisamment étayée		+	
<b>Résultats et analyses de sensibilité</b>			
Absence de justification des paramètres intégrés dans les analyses de sensibilité et absence d'analyse de sensibilité probabiliste sur l'efficacité et l'effet relatif des traitements dans l'analyse principale		+	

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

Libellé de la réserve	-	+	++
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 2 <sup>e</sup> 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		+	
Modélisation non homogène des coûts et de l'efficacité des traitements de seconde ligne		+	

## 2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif\*

Objet	Description
Traitement	Cabozantinib 40 mg une fois par jour en association avec nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines
Laboratoire	IPSEN
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 26/03/2021 « cabozantinib en association au nivolumab, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé »
Indication demandée au remboursement	« cabozantinib en association au nivolumab chez les patients adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé »
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	« ASMR III par rapport au sunitinib dans le traitement de 1 <sup>re</sup> ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, au même titre que l'association axitinib + pembrolizumab, chez les patients tous scores pronostics confondus »
Statut particulier	Sans objet
ATU ou RTU	Sans objet
Prix publié au J.O.	Tarif de responsabilité TTC de nivolumab, flacon de 240 mg : 2 481,18 € (JO du 30/04/2019). Prix public TTC de cabozantinib 20mg, 40mg et 60mg : 4 840,97 € (JO du 24/01/2020).
Population cible	Population cible : de 6 417 patients (année 1) à 6 821 patients (année 3)
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : ██████ par an pour cabozantinib et ██████ an pour nivolumab
Montant remboursable	Montant remboursable dans l'indication : ██████ par an pour cabozantinib et ██████ par an pour nivolumab (à 3 ans)
CA annuel	CA dans l'indication : ██████ TTC par an (à 2 ans) CA toutes indications confondues : ██████ TTC par an (à 2 ans)
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : remboursé commercialisé, 153,71 € HT par comprimé Espagne : demande de remboursement en cours, non commercialisé Italie : demande de remboursement en cours, non commercialisé Royaume-Uni : demande de remboursement en cours, 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 du Cabometyx est le cabozantinib.</p> <p>Le cabozantinib est un inhibiteur des tyrosine kinases (ITK) administré par voie orale, qui se caractérise par sa capacité à cibler non seulement le récepteur au VEGF responsable de l'action antiangiogénique mais aussi les récepteurs, MET, AXL et RET, qui jouent un rôle important dans l'invasion tumorale et le développement de résistance à la voie du VEGF. Par ailleurs, le cabozantinib cible TYRO3, MER et AXL (kinases de la famille TAM), impliqués dans la diminution de la réponse immunitaire au phénomène tumoral.</p> <p>Le nivolumab est un anticorps monoclonal qui cible le récepteur PD-1 et bloque son interaction avec ses ligands, PD-L1 et PD-L2. L'expression de PD-L1 est utilisée par la tumeur comme mécanisme de défense ou d'échappement contre la réponse des cellules T ; l'inhibition de PD-L1 rétablit la fonction antitumorale des cellules T.</p>
Pathologie concernée	<p>Le cancer du rein est un cancer rare qui représente environ 3 % de l'ensemble des cancers. En 2018, son incidence en France était estimée à 15 323 nouveaux cas, dont 67 % chez l'homme. Le cancer du rein a été responsable de 5 589 décès en France. L'âge et le sexe sont deux facteurs de risque non modifiables, avec un sex-ratio de 1,5 homme pour 1 femme et un pic d'incidence entre 60 et 70 ans.</p> <p>Le carcinome à cellules rénales (CCR) est la forme la plus fréquente et représente environ 85% des cancers du rein de l'adulte. Il se développe à partir de cellules du revêtement interne des tubules rénaux et peut être d'origine sporadique ou, plus rarement, héréditaire. Il existe plusieurs types histologiques de CCR. Le plus fréquent et le plus agressif est le carcinome rénal à cellules claires qui représente environ 80% de l'ensemble des CCR.</p> <p>Le carcinome à cellules rénales est une tumeur lentement évolutive qui reste longtemps silencieuse. Il est fréquemment diagnostiqué de manière fortuite à l'occasion d'un examen d'imagerie. On estime à environ 30% la proportion de patients diagnostiqués d'emblée au stade localement avancé ou métastatique. Au stade avancé, le CCR est associé à un pronostic sombre, avec une survie inférieure à un an en l'absence de traitement.</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>De 2007 à 2019, les traitements recommandés en 1<sup>re</sup> ligne (avant l'arrivée des immunothérapies en association) étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Chez les patients de pronostic bon ou intermédiaire : sunitinib (SUTENT), pazopanib (VOTRIENT) ou association bevacizumab (AVASTIN)/interféron.</li> <li>– Chez les patients de mauvais pronostic : temsirolimus (TORISEL). Le sunitinib et le pazopanib étaient proposés en option.</li> </ul> <p>Les recommandations de prise en charge préconisent désormais avec un niveau de preuves élevé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Chez les patients tous pronostics confondus : l'association axitinib/pembrolizumab ou l'association cabozantinib/ nivolumab ;</li> <li>– Chez les patients de pronostic intermédiaire ou défavorable : l'association nivolumab/ipilimumab, l'association axitinib/pembrolizumab ou l'association cabozantinib/ nivolumab.</li> </ul> <p>Depuis 2019, la prise en charge comporte des immunothérapies en association (un anti-PD1 ou un anti-PDL1 avec un inhibiteur de tyrosine kinase ou un anti-CTLA-4).</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	<p>Traitement de 1<sup>re</sup> intention dans la prise en charge de première ligne du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé, tous pronostic confondus (favorable, intermédiaire, défavorable).</p>

Dans le dossier déposé auprès de la CEESP, l'industriel déclare 3 études cliniques en cours concernant l'aire thérapeutique. Des demandes d'extension d'indication sont susceptibles d'intervenir dans les 3 années à venir.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Description de l'étude	Disponibilité des données
COSMIC 312	Etude de phase 3 multicentrique, randomisée, en ouvert comparant l'efficacité et la sécurité du cabozantinib administré en association avec l'atézolizumab au sorafénib chez des adultes atteints de carcinome hépatocellulaire avancé n'ayant pas reçu de traitement anticancéreux systémique antérieur.	Q3/Q4 2021
CONTACT 02	Étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en ouvert, comparant l'efficacité et la sécurité du cabozantinib administré en association avec l'atézolizumab par rapport à une 2ème hormonothérapie de seconde génération chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ayant précédemment reçu une première hormonothérapie de seconde génération.	Q4 2022
CONTACT 01	Etude de phase 3, multicentrique, randomisée, en ouvert, évaluant l'efficacité et la sécurité de l'atézolizumab administré en association au cabozantinib par rapport à une monothérapie par docétaxel chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules métastatique, sans mutation de l'EGFR ou translocation de l'ALK, ayant progressé après un traitement à base de platine et d'anticorps anti-PD-L1/PD-1, administrés simultanément ou de façon séquentielle.	Q4 2022

## 3. Complément B. Tableaux de synthèse

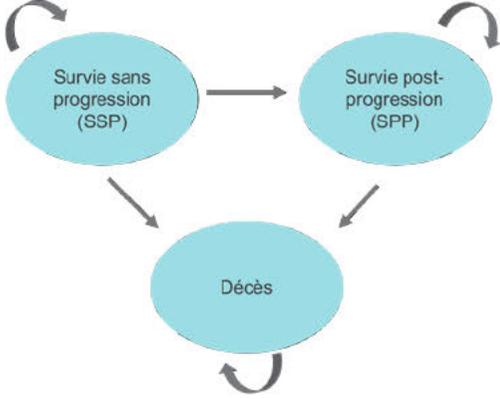
### 3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<b>Objectif</b>		
Estimer l'efficacité de cabozantinib en association au nivolumab dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellule rénales (CCR), à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, au stade avancé, considérant toutes les options thérapeutiques actuellement utilisées	L'objectif de l'évaluation économique est restreint par rapport à l'AMM obtenue mais cohérent avec la demande de remboursement.	Aucune
<b>Choix structurants</b>		
<b>Type d'analyse</b> : ACE + ACU	Choix conforme aux recommandations	Aucune
<b>Perspective</b> : collective restreinte au système de santé	Le choix d'une perspective tous financeurs (collective) est conforme aux recommandations.  Le choix de limiter la perspective au système de santé est justifié par le laboratoire par l'absence de données spécifiques à l'indication dans les sphères domestiques et médico-sociales. Il n'est pas attendu d'impact important susceptible de favoriser le produit évalué de ce choix sur les résultats.	Aucune
<b>Horizon temporel</b> : 15 ans <i>Analyses de sensibilité</i> : 10 ans (RDCR +10,2%) et 20 ans (RDCR -1,5%)	L'horizon temporel retenu est acceptable mais conduit à une incertitude sur le résultat compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>– de l'âge moyen des patients de l'essai pivot CheckMate 9ER à l'inclusion (60,9 ans) ;</li> <li>– de la survie globale médiane (de 8 à 43 mois selon le score pronostic) ;</li> <li>– de l'horizon temporel minimum à retenir de 5 ans d'après les résultats des essais évaluant le bras comparateur sunitinib (l'essai Compartz : 9% n'avaient pas progressé à 3 ans et l'essai CheckMate-214 : 17,3% n'avaient pas progressé à 4 ans).</li> <li>– de l'essai pivot CheckMate 9ER : médianes de survie globale non atteintes pour les deux bras de traitement.</li> </ul>	Aucune
<b>Actualisation</b> : 2,5%	Choix conforme aux recommandations	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p><i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -8,4%), 4,5% (RDCR +6,7%)</i></p> <p><b>Population d'analyse :</b> correspond à la population de l'indication, à savoir les patients adultes atteints d'un carcinome à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé, en 1<sup>re</sup> ligne de traitement.</p> <p><b>Sous-populations d'analyse :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients avec un pronostic favorable (représentent 22,6% des patients de l'essai pivot CheckMate 9ER et environ 20 % des patients en pratique courante)</li> <li>- Patients avec un pronostic intermédiaire ou défavorable (représentent 77,3% des patients de l'essai pivot CheckMate 9ER et environ 80% des patients en pratique courante)</li> </ul>	<p>La population d'analyse correspond au périmètre de remboursement revendiqué.</p> <p>Les résultats cliniques ne montrent pas d'efficacité statistiquement différente selon le pronostic, notamment du fait d'une puissance insuffisante malgré la stratification prévue au protocole sur le critère de pronostic mais menée à titre exploratoire. Néanmoins, les données exploratoires suggèrent un différentiel d'efficacité différent selon le pronostic, concernant l'estimation du HR versus sunitinib</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la survie globale : intervalle de confiance comprenant 1 pour les risques favorable et intermédiaire mais ne comprenant pas 1 pour le risque défavorable, vs. sunitinib</li> <li>- de la survie sans progression : intervalle de confiance comprenant 1 pour le risque favorable mais ne comprenant pas 1 pour les risques intermédiaires et défavorables.</li> </ul> <p>Le choix des sous-groupes est justifié par le laboratoire par l'existence de comparateurs différents selon le niveau de risque. Les analyses en sous-population sont néanmoins présentées par le laboratoire comme des analyses exploratoires compte-tenu des limites associées aux données cliniques disponibles.</p> <p>L'analyse en sous-populations est la plus pertinente compte-tenu des données exploratoires qui suggèrent une efficacité différente selon le pronostic. L'analyse en population totale peut s'entendre dans la mesure où la population avec un pronostic favorable représente moins de 25% de la population totale et l'analyse en population totale n'est a priori pas susceptible de favoriser le produit évalué.</p>	Aucune
<p><b>Options comparées</b></p> <p>Le choix des comparateurs tient compte des indications autorisées, de la place des traitements définie par la commission de la Transparence, des recommandations nationales et internationales (CCAFU 2020, ESMO 2020 et EAU 2020) et d'une étude de marché sur la prescription et les intentions de prescription réalisée en 2021 (menée auprès de 60 oncologues en France).</p> <p><b>Analyse de référence (population totale)</b></p>	<p>L'analyse en population totale comprend un comparateur (nivolumab + ipilimumab) qui n'est pas recommandé chez les patients avec un pronostic favorable. Ce choix n'est pas conforme aux recommandations, qui indiquent qu'une analyse en sous-population est nécessaire lorsque les comparateurs diffèrent entre les sous-populations. Ce choix est néanmoins recevable dans la mesure où la population concernée représente moins de 25% de la population totale et le choix n'est a priori pas susceptible de favoriser le produit évalué. En effet, l'analyse en sous-groupe menée chez les patients avec un</p>	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve				
<p><i>Intervention évaluée</i> : cabozantinib + nivolumab</p> <p><b>Quel que soit le pronostic</b></p> <p><i>Compareurs</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pembrolizumab + axitinib</li> <li>- Sunitinib</li> <li>- Pazopanib</li> <li>- Nivolumab + ipilimumab</li> </ul> <hr/> <p><b>Analyse complémentaire (sous-groupes)</b></p> <p><i>Intervention évaluée</i> : cabozantinib + nivolumab</p> <table border="1" data-bbox="152 639 1043 927"> <thead> <tr> <th data-bbox="152 639 595 694"><b>Pronostic favorable :</b></th> <th data-bbox="595 639 1043 694"><b>Pronostic intermédiaire/défavorable :</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="152 694 595 927"> <p><i>Compareurs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pembrolizumab + axitinib</li> <li>- Sunitinib</li> <li>- Pazopanib</li> </ul> </td> <td data-bbox="595 694 1043 927"> <p><i>Compareurs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pembrolizumab + axitinib</li> <li>- Sunitinib</li> <li>- Pazopanib</li> <li>- Nivolumab+ ipilimumab</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Compareurs non retenus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avélumab + axitinib en raison de son absence dans les recommandations européennes et de sa faible utilisation en pratique courante (selon l'étude de marché et avis d'experts).</li> <li>• Témisrolimus (pronostic défavorable) en raison de son retrait des recommandations européennes et de sa faible utilisation en pratique courante (étude de marché et avis d'experts). 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.</li> </ul>	<b>Pronostic favorable :</b>	<b>Pronostic intermédiaire/défavorable :</b>	<p><i>Compareurs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pembrolizumab + axitinib</li> <li>- Sunitinib</li> <li>- Pazopanib</li> </ul>	<p><i>Compareurs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pembrolizumab + axitinib</li> <li>- Sunitinib</li> <li>- Pazopanib</li> <li>- Nivolumab+ ipilimumab</li> </ul>	<p>pronostic défavorable/intermédiaire (pour lequel ce comparateur est recommandé), la frontière d'efficacité est inchangée et le RDCR diminue de 25%. Il conduit cependant à restreindre la portée de la conclusion aux seuls patients avec un pronostic intermédiaire ou défavorable, et augmente l'incertitude autour du résultat.</p> <p>Les justifications apportées par le laboratoire pour exclure certains comparateurs (avelumab + axitinib, temsirolimus) sont recevables.</p>	
<b>Pronostic favorable :</b>	<b>Pronostic intermédiaire/défavorable :</b>					
<p><i>Compareurs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pembrolizumab + axitinib</li> <li>- Sunitinib</li> <li>- Pazopanib</li> </ul>	<p><i>Compareurs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pembrolizumab + axitinib</li> <li>- Sunitinib</li> <li>- Pazopanib</li> <li>- Nivolumab+ ipilimumab</li> </ul>					
<p><b>Modélisation</b></p>						
<p><b>Population simulée</b> : population en intention de traiter de l'essai CheckMate 9ER et utilisation du poids des patients français de l'essai Keynote 426 (soit 77,31 kg vs. 89,3 kg dans l'essai CheckMate 9ER).</p>	<p>Le poids des patients dans l'essai clinique n'est pas discuté au regard des données françaises en pratique courante. D'une façon générale, les caractéristiques de la population ne sont ajustées que sur un paramètre, non</p>	<p>Aucune</p>				

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Analyse de la représentativité : les caractéristiques des patients inclus dans l'essai ont été comparées aux populations de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'étude SANTORIN : cohorte multicentrique observationnelle en France (36 centres) incluant 378 patients atteints d'un CCR avancé ayant commencé un traitement par sunitinib en 1<sup>re</sup> ligne, sans distinction du groupe pronostic</li> <li>- L'étude Maroun et al. : Cohorte rétrospective à partir du SNIIRAM Ile de France ayant pour objectif de décrire la prise en charge des patients atteints d'un CCR métastatique, sans distinction du groupe pronostic</li> <li>- L'étude de Thiery-Vuillemin et al. : étude rétrospective sur tous les patients ayant un CCR confirmé et débutant une 1<sup>re</sup> ligne de traitement métastatique entre 2007 et 2015 ;</li> <li>- L'étude APOLON : Cohorte prospective non interventionnelle et multicentrique en France auprès de 55 sites chez des patients atteints de CCR métastatiques, sans distinction du groupe pronostic</li> </ul> <p>Cf. Tableau 8. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude CheckMate 9ER et comparaison avec les études françaises en vie réelle (population totale) en annexe</p> <p><i>Analyse de sensibilité : poids tel qu'observé dans l'essai pivot CheckMate 9ER (RDCR -4,5%), âge moyen à l'entrée du modèle tel qu'observé dans l'étude APOLLO, soit 69,6 ans (RDCR +0,4%)</i></p>	<p>disponible dans les études mobilisées pour évaluer la transposabilité de la population de l'essai à la population susceptible d'être traitée en pratique courante.</p> <p>Le poids retenu en analyse de référence correspond au poids moyen observé chez les patients inclus en France dans l'essai d'un comparateur. Il n'est pas garanti qu'il soit davantage représentatif de la population susceptible de recevoir le traitement en pratique courante de soins que celui observé dans l'essai clinique. Néanmoins, dans la mesure où ce choix ne favorise pas l'association évaluée, et où le poids n'est pas identifié comme un potentiel modificateur de l'effet traitement, il est recevable.</p>	
<p><b>Modèle</b> : Modèle d'aire sous la courbe à 3 états de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Survie sans progression (SSP)</li> <li>- Survie post-progression (SPP)</li> <li>- Décès</li> </ul>	<p>Le choix du modèle est adapté à la simulation d'une première ligne de traitement et de son impact sur la progression et la survie globale, telle qu'observés dans l'essai clinique. Les patients dont la maladie progresse peuvent recevoir un traitement de deuxième 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-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<sup>re</sup> ligne à la clôture de l'essai clinique.</p>	<p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
 <p>La progression est définie selon le critère retenu dans l'essai CheckMate 9ER, sur la base des critères RECIST v1.1.</p>	<p>Selon le laboratoire, un modèle distinguant les lignes de traitement permettrait de reproduire plus précisément la prise en charge, mais nécessiterait de poser des hypothèses pour compenser l'absence de données.</p> <p>Un tel modèle serait en effet plus susceptible de représenter l'histoire naturelle de la maladie et l'effet respectif des traitements successifs. L'absence de données suffisantes ne peut pas justifier l'adoption d'un modèle pas entièrement représentatif de l'évolution attendue des patients. Le choix du laboratoire est d'autant plus discutable qu'il simule que 74,6% des patients reçoivent un traitement de 2<sup>e</sup> ligne et utilise par ailleurs les durées de traitement observées dans les essais cliniques en 2<sup>e</sup> ligne pour estimer les coûts de ces secondes lignes de traitement.</p>	
<p><b>Événements intercurrents</b></p> <p><b>Événements indésirables (EI)</b> : seuls les EI de la 1<sup>re</sup> ligne de traitement sont intégrés dans la modélisation.</p> <p><b>Arrêts de traitement</b> : la durée de traitements est estimée par hypothèse comme équivalente à la SSP.</p> <p><b>Traitement post-progression</b> : prise en compte des traitements de seconde ligne pour els coûts. Le laboratoire fait l'hypothèse que l'efficacité des traitements de seconde ligne peut être extrapolée à partir de l'essai CheckMate 9ER.</p>	<p>Le choix d'aligner la durée de traitement en 1<sup>re</sup> ligne sur la durée de survie sans progression correspond partiellement à la pratique attendue puisque les patients peuvent arrêter le traitement soit après progression, soit du fait d'une intolérance. En l'occurrence, dans les essais, 3% à 32,5% des patients ont interrompu leur traitement du fait d'événements indésirables.</p> <p>Le choix méthodologique retenu par le laboratoire, sur l'argument d'une absence de données homogènes entre les essais sur la durée effective de traitement et non explorée en analyse de sensibilité, génère une incertitude non quantifiable dans la modélisation.</p> <p>L'intégration des traitements de seconde ligne dans la modélisation pour l'estimation des coûts sans en tenir compte selon le même périmètre dans l'estimation de l'efficacité crée une hétérogénéité des sources de données entre les coûts et les résultats, résultant en une incertitude non quantifiable.</p>	Importante
<p><b>Gestion de la dimension temporelle</b></p> <p><b>Durée de simulation</b> : 15 ans</p> <p><b>Cycles</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les 2 premières années : 1 semaine</li> <li>- A partir de la 3<sup>e</sup> année : 6 mois</li> </ul>	<p>La durée de simulation est cohérente 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 n'est pas cohérente avec 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</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p><b>Hypothèses d'extrapolation :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'effet traitement relatif est supposé maintenu dans le temps sur toute la durée de l'horizon temporel</li> <li>- Les scores d'utilité sont liés aux états de santé et sont invariants dans le temps</li> </ul> <p><b>Méthode d'extrapolation :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Courbe de survie pour cabozantinib + nivolumab et pour le sunitinib : extrapolation par une distribution statistique des courbes de survie (SSP et SG) observées dans l'essai CheckMate 9ER appliquée à partir de t0.</li> <li>- Courbes de survie pour les autres comparateurs : estimées à partir de la courbe de sunitinib par le biais d'une comparaison indirecte, dont sont issus les effets relatifs, extrapolés à t0 sur toute la durée de l'horizon temporel.</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Effet relatif nul après la durée de traitement, soit la SSP médiane issue du modèle (RDCR +24% à +44% avec modification de la frontière)</li> <li>- Effet relatif nul après la durée d'observation, soit la durée médiane de suivi des essais cliniques (RDCR +81,3% à +124,7%)</li> </ul>	<p>traitement de seconde ligne. Les analyses réalisées en testant une atténuation ou un arrêt de l'effet relatif des traitements indiquent une forte incertitude attachée à ce choix de modélisation.</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>	
<p><b>Méthodes d'estimation des courbes de survie</b></p> <p><b>Sources de données :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'étude CheckMate 9ER afin de comparer cabozantinib + nivolumab au sunitinib</li> <li>- Les études COMPARTZ, KEYNOTE-426, CheckMate214 et CheckMate 9ER permettant une méta-analyse afin de comparer sunitinib et les autres comparateurs retenus.</li> </ul> <p><b>Méthode d'estimation de l'effet relatif des traitements :</b></p> <p><b>Analyse de référence en population totale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Méthode de Ouwens (2010) pour tous les traitements du fait de la non-proportionnalité des risques et de la disponibilité des courbes de Kaplan-Meier.</li> <li>- Extrapolation de la SG par la loi Log Normale</li> <li>- Extrapolation de la SSP par la loi Log Normale.</li> </ul> <p><b>Analyse en sous-groupes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sous-population à pronostic favorable : application des HR malgré la non-proportionnalité des risques et hypothèse d'équivalence entre le sunitinib et le</li> </ul>	<p>La mise en œuvre de la méthode de Ouwens (2010) est conditionnée au respect d'hypothèses sous-jacentes, notamment de transitivité. L'analyse de l'hétérogénéité des effets modificateurs du traitement a été réalisée sur la base d'une revue de la littérature. Elle a mis en évidence :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'absence d'information pour certains effets modificateurs dans certains essais ;</li> <li>- une hétérogénéité observée entre certaines études sur certains effets modificateurs et une similarité sur certains facteurs pronostiques identifiés tels que l'âge et le score pronostic ;</li> <li>- de l'incertitude autour de la durée des études (médiane de suivi variant de 16,6 mois à 39,3 mois ou non rapportée dans certaines études).</li> </ul> <p>L'analyse quantitative de l'hétérogénéité est limitée par la disponibilité d'une seule étude par comparaison pour la plupart des comparaisons.</p> <p>Bien que les médianes de survie globale ne soient pas atteintes dans les bras de traitement, 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 réside cependant une incertitude sur l'effet du traitement au long terme</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>pazopanib, du fait de l'absence de disponibilité des courbes de Kaplan-Meier ou des HR pour le pazopanib. Cette hypothèse se base sur l'étude de non-infériorité entre les deux traitements (étude de Compartz)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sous-population à pronostic intermédiaire/défavorable : méthode de Ouwens (2010) et hypothèse d'équivalence entre sunitinib et pazopanib en l'absence de comparaison, du fait de l'absence de disponibilité des courbes de Kaplan-Meier ou des HR pour le pazopanib.</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité de l'analyse de référence :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Extrapolation de la SG par la loi Exponentielle (RDCR +4,9%)</li> <li>– Extrapolation de la SG par la loi Log Logistic (RDCR +395,5%)</li> <li>– Extrapolation de la SSP par la loi Exponentielle (RDCR -51,4%)</li> <li>– Extrapolation de la SSP par la loi Log Logistic (-4,2%)</li> </ul>	<p>puisqu'il y a seulement 21% des événements observés pour le bras nivolumab + cabozantinib et 30% pour le bras sunitinib. Par conséquent, l'estimation de la survie globale au-delà de l'essai clinique repose sur les données de l'essai clinique CheckMate 9ER dans lequel les données de survie globale sont peu matures, et qui ne peuvent pas être corroborées par des données de la littérature sur le long terme. L'extrapolation des données de survie globale sur la base des données immatures, et alors que la prise en charge prévoit une 2<sup>e</sup> ligne de traitement qui n'est que très peu observée dans l'essai clinique utilisé ne permet pas une estimation fiable de l'effet du traitement à long terme sur la mortalité.</p> <p>Concernant l'analyse en sous-population à pronostic favorable, l'application d'un HR alors que l'hypothèse de risques proportionnels n'est pas respectée n'est pas recevable et invalide l'analyse.</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>Importante</p>
<p><b>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</b></p> <p><b>Effets indésirables :</b> EI de grade 3-4 liés au traitement observés chez au moins 5% des patients dans l'un des bras de traitement et appliqués en une seule fois au 1<sup>er</sup> cycle du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– cabozantinib + nivolumab et sunitinib : essai CheckMate 9ER</li> <li>– pembrolizumab + axitinib : essai Keynote 426 (EI de grade 3-5)</li> <li>– pazopanib : données issues de l'EPAR de l'EMA</li> <li>– nivolumab + ipilimumab : essai CheckMate 214</li> </ul> <p>Pour cabozantinib + nivolumab, la durée moyenne des EI est estimée à partir de l'essai CheckMate 9ER (2,3 semaines) et pour les comparateurs, il est fait l'hypothèse d'une durée équivalente des EI.</p> <p>Le modèle fait l'hypothèse d'un nombre d'épisodes moyen par patient de 1,3 (essai CheckMate 9ER).</p> <p><i>Analyse de sensibilité : non prise en compte des EI (RDCR -2,6%), variation de la durée des EI (RDCR -0,7% à +1,4%)</i></p>	<p>Cf. événements intercurrents.</p>	<p>Aucune</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p><b>Durée de traitement</b> : équivalente à la durée de SSP pour tous les traitements. Pour nivolumab (en association à cabozantinib) une durée maximale de 24 mois est considérée.</p> <p><b>Traitements post-progression</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– L'étude de Thiery-Vuillemin renseigne la proportion de patient recevant une seconde ligne de traitement (74,6%)</li> <li>– Les traitements sont identifiés à partir de l'étude de marché (pour sunitinib et pazopanib) et l'étude d'intention de prescription (pour pembrolizumab + axitinib, nivolumab + ipilimumab et nivolumab + cabozantinib)</li> <li>– La durée du traitement post-progression est issue des études cliniques en seconde ligne de traitement</li> </ul>		
<b>Validation</b>		
<p><b>Validation technique</b> : tests fonctionnels et tests de cohérences (entrées du modèles, résultats et analyses de sensibilité)</p> <p><b>Validation interne</b> : validation réalisée en comparant les médianes de SG et SSP des traitements modélisés aux données des essais cliniques des traitements retenus (CheckMate 9ER, CheckMate 214, Keynote 426 et l'étude COMPARTZ).</p> <p><b>Validation externe</b> : comparaison des données de SG et SSP entre les données du modèle et les données issues des différents essais cliniques et d'études en vie réelle.</p> <p><b>Validation croisée</b> : comparaison de certains choix structurants aux dossiers pembrolizumab + axitinib et nivolumab + ipilimumab.</p>	<p>Les validations sont clairement présentées.</p> <p>Les données modélisées sur la SSP semblent sous-estimer de manière importante la proportion de patients dans cet état pour tous les comparateurs, tandis qu'une incertitude persiste sur les données de SSP pour le bras cabozantinib + nivolumab en l'absence de données sur le moyen/long terme.</p> <p>Les données modélisées sur la SG à court terme sont cohérentes avec les données observées dans les études cliniques pour l'ensemble des traitements.</p>	Importante
<b>Estimation de l'utilité</b>		
<p><b>Sources de données</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Recueil de données au cours de l'essai CheckMate 9ER pour documenter les utilités associées aux états de santé (via le questionnaire EQ-5D-3L) Valorisation sur matrice française.</li> <li>– La désutilité liée à l'EI est définie par la moyenne des utilités liées aux EI dont est soustraite la moyenne des utilités non liées aux EI, issues de l'essai CheckMate 9ER. Une durée moyenne (2,3 semaines) ainsi que récurrence des EI (avec 1,3 épisodes par patient) sont prises en compte.</li> </ul> <p><b>Méthode d'estimation des scores d'utilité</b></p>	<p>Le taux de remplissage du questionnaire EQ-5D est satisfaisant, avec un taux supérieur ou égal à 80% pour deux bras de traitement, mais intégrait un faible nombre d'observations en fin d'étude. Cependant on observe une proportion de patients remplissant le questionnaire plus important dans l'état post-progression vs pré-progression.</p> <p>L'estimation des désutilités n'est pas assez étayée. L'industriel aurait pu a minima fournir des courbes de KM avec l'apparition des événements indésirables. Cet élément aurait permis de justifier que l'utilité mesurée s'est bien</p>	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve										
<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>– Un ajustement sur l'âge est effectué</p> <p><b>Scores d'utilité introduits dans le modèle</b></p> <table border="1" data-bbox="147 357 1037 756"> <thead> <tr> <th>État ou événement</th> <th>Valeur d'utilité (ou désutilité) Moyenne (écart type)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Survie sans progression</td> <td>0,780 (0,264)</td> </tr> <tr> <td>Survie post-progression</td> <td>0,753 (0,279)</td> </tr> <tr> <td>Événement indésirable (tous)</td> <td>-0,074</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Durée EI : 2,7 semaines</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyses de sensibilité : scores d'utilité issus de l'avis d'efficacité de pembrolizumab+axitinib (RDCR -1,0%), étude en vie réelle De Groot (RDCR -1,5%), désutilités ajustées par EI (RDCR -0,06%)</i></p>	État ou événement	Valeur d'utilité (ou désutilité) Moyenne (écart type)	Survie sans progression	0,780 (0,264)	Survie post-progression	0,753 (0,279)	Événement indésirable (tous)	-0,074		Durée EI : 2,7 semaines	<p>déroulée pendant une période au cours de laquelle un EI est survenu. Les scores de désutilités pourraient donc potentiellement être sous-estimés.</p> <p>L'application d'une désutilités moyenne à tous les EI vs l'application d'une désutilité propre à chaque EI a peu d'impact sur le RDCR (+0,06%). Ce choix d'appliquer une désutilité moyenne à tous les EI est donc acceptable.</p>	
État ou événement	Valeur d'utilité (ou désutilité) Moyenne (écart type)											
Survie sans progression	0,780 (0,264)											
Survie post-progression	0,753 (0,279)											
Événement indésirable (tous)	-0,074											
	Durée EI : 2,7 semaines											
<p><b>Estimation des coûts</b></p> <p>Les coûts pris en compte sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– les coûts d'acquisition et d'administration des traitements de 1<sup>re</sup> ligne</li> <li>– les coûts d'acquisition et d'administration des traitements de 2<sup>e</sup> ligne</li> <li>– les coûts des EI</li> <li>– les coûts de suivi</li> <li>– les coûts de transport</li> </ul> <p>Cf. Tableau 23 Coûts unitaires et sources de données en annexe</p> <p><i>Analyses de sensibilité : pas de gaspillage (RDCR +0,3%), 100% des doses utilisées dans les traitements (RDCR +4,1%), nivolumab toutes les 4 semaines (RDCR +14,9%), variation du taux de patients recevant un traitement de 2<sup>e</sup> ligne (RDCR de -4,2% à +4,0%), absence de prise en compte des traitements de 2<sup>e</sup> ligne (RDCR +12,2%), valorisation des EI à partir de l'étude Mickisch et al. (RDCR +0,1%)</i></p>	<p>La présentation des catégories de coûts et leur valorisation sont claires.</p>	<p>Aucune</p>										
<p><b>Analyse de l'incertitude</b></p>												

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p><b>Analyse de sensibilité déterministe testant l'impact de la variabilité des paramètres</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Variabilité (bornes basses et hautes) des paramètres liés aux caractéristiques des patients (poids), aux scores d'utilité associés aux états de santé, aux coûts (ex. administration, suivi)</li> <li>– Choix des bornes : IC95% des paramètres ou <math>\pm 20\%</math> de la valeur moyenne.</li> </ul> <p><b>Analyse de sensibilité déterministes en scénarios (sur les choix structurants et les choix de modélisation)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Âge moyen, poids moyen, fonctions d'extrapolation, hypothèse d'effet traitement dans le temps, prise en compte des EI, utilités, coûts</li> <li>– 24 analyses de sensibilité en scénarios ont été proposées, complétées par des analyses sur le prix.</li> </ul> <p>Voir le détail des analyses de sensibilité dans le tableau de synthèse</p> <p><b>Analyse probabiliste</b></p> <p>Analyse fondée sur 1 000 simulations Monte Carlo portant sur les scores d'utilités et les coûts</p> <p>Des distributions statistiques sont associées aux différentes catégories de variables (ex. distribution beta pour les utilités et distribution gamma pour les coûts).</p>	<p>La description des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes est claire.</p> <p>Le choix des paramètres intégrés dans les analyses de sensibilité n'est pas justifié au regard de la variabilité attendue des paramètres.</p> <p>L'analyse de sensibilité probabiliste de l'analyse principale n'intègre aucun paramètre d'efficacité ou d'effet relatif des traitements.</p>	<p>Importante</p>

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

### Résultats de l'analyse de référence (invalidés par la CEESP)

L'analyse de référence comparant cabozantinib + nivolumab à nivolumab + ipilimumab conduit à un RDCR de 287 696 €/QALY sur un horizon temporel de 15 ans.

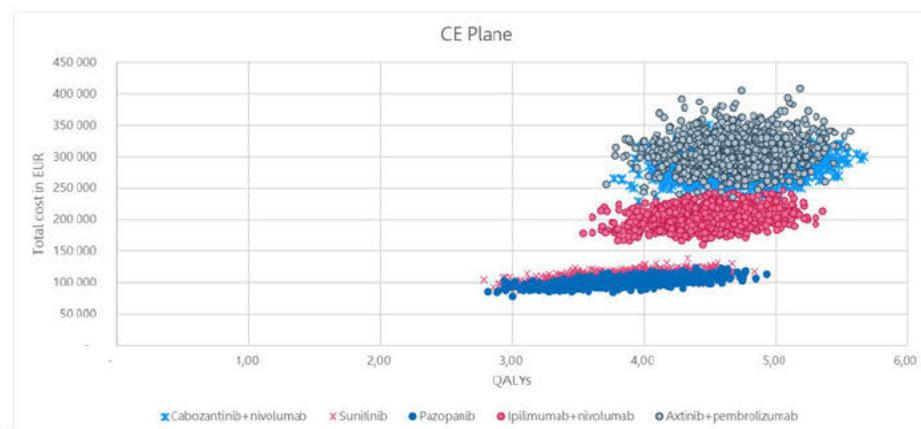
Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Pazopanib	101 294,38 €	5,250	3,889	-	-
Sunitinib	108 562,06 €	5,169	3,831	Dominé strictement par pazopanib	Dominé strictement par pazopanib
Nivolumab + ipilimumab	201 464,67 €	6,102	4,523	117 506 €/AV vs. pazopanib	157 988 €/QALY vs. pazopanib
CABOMETYX + nivolumab	282 919,05 €	6,471	4,806	221 255 €/AV vs. nivolumab + ipilimumab	287 696 €/QALY vs. nivolumab + ipilimumab
Pembro-lizumab + axitinib	306 278,97 €	6,383	4,727	Dominé strictement par CABOMETYX + nivolumab	Dominé strictement par CABOMETYX + nivolumab

### Analyse probabiliste associée

#### Analyse de sensibilité probabiliste

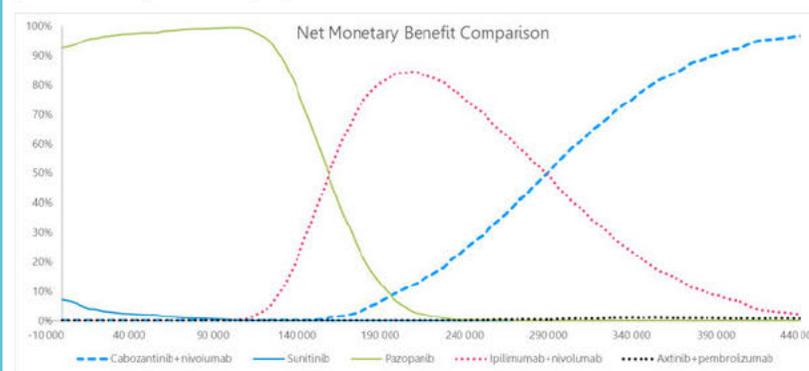
#### Plan coût-efficacité multi-options (1000 simulations) :

- Le RDCR moyen de cabozantinib + nivolumab versus nivolumab + ipilimumab est estimé à 289 156 €/QALY ;

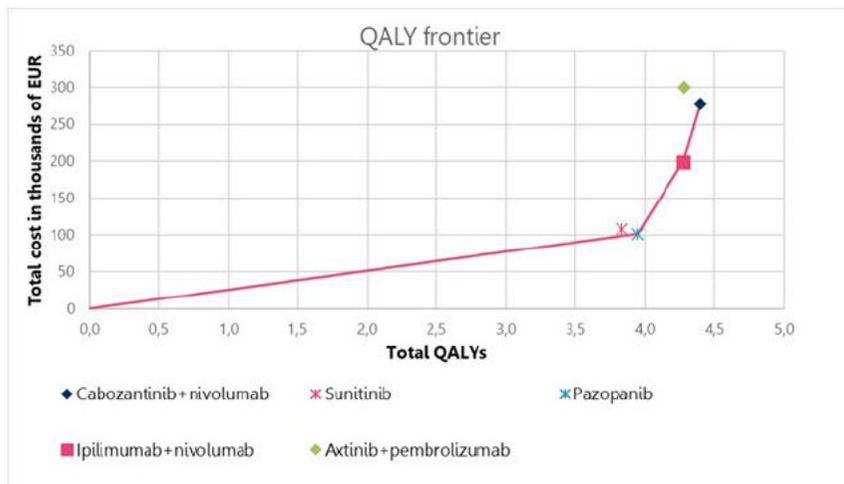


#### Courbe d'acceptabilité

La probabilité de 80% pour cabozantinib + nivolumab de maximiser le bénéfice net est atteinte pour une disposition à payer de 352 000 €/QALY.



## Frontière d'efficacité

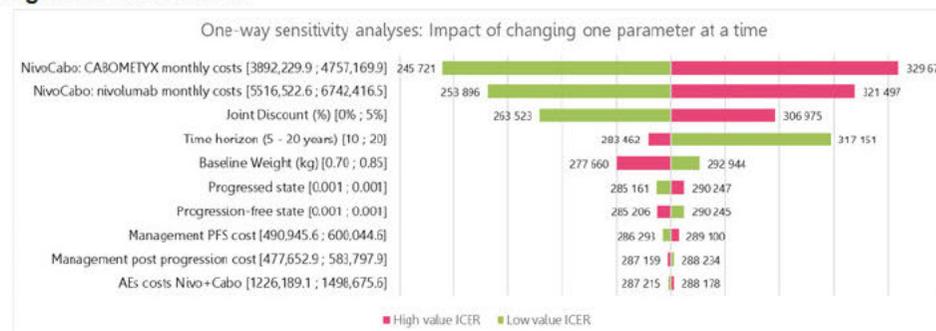


## Analyse de sensibilité déterministe

Paramètres influençant le plus le RDCR :

- Le coût mensuel du cabozantinib, dans son association avec nivolumab (variation de +/- 10%) : variation du RDCR de -14,6% à +14,6% ;
- le coût mensuel de nivolumab, dans son association avec le cabozantinib (variation de +/- 10%) : variation du RDCR de -11,7% à +11,7% ;
- le taux d'actualisation (0% et 4,5%) : variation du RDCR de -8,4% à +6,7%

## Diagramme de Tornado



## Analyse de sensibilité en scénario

Analyse principale : 287 696 €/QALY	Variation(%)
Extrapolation de la SG / Log logistic	+396%
Effet relatif du traitement nul après la période d'observation	+ 125%
Extrapolation de la SSP / Exponentielle)	-51%

## Résultats par sous-population

### Population favorable

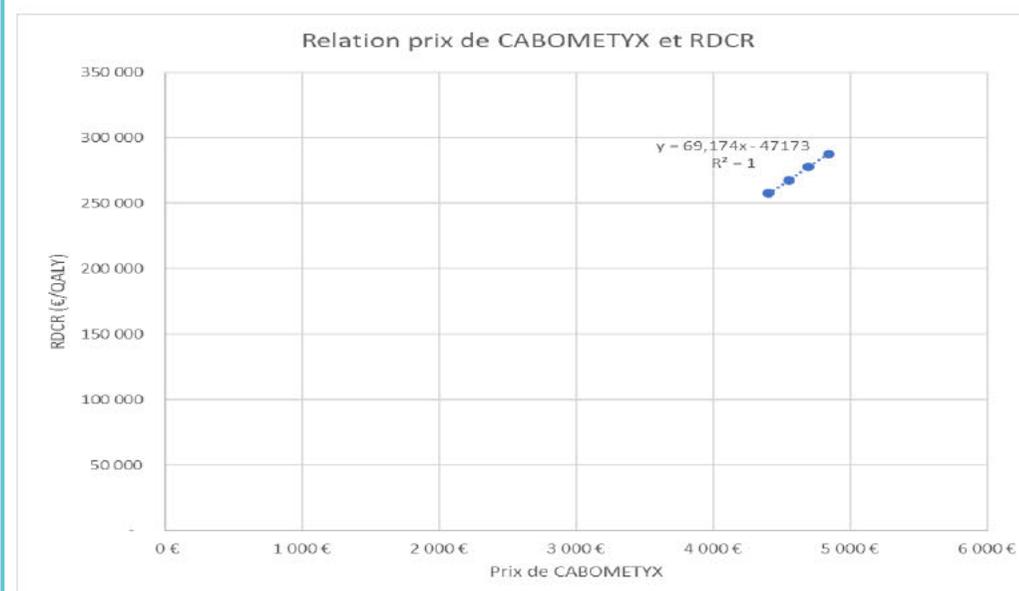
Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Pazopanib	115 491,25 €	6,298	4,675	-	-
Sunitinib	118 047,62 €	5,827	4,333	Dominé strictement par pazopanib	Dominé strictement par pazopanib
CABOMETYX + nivolumab	272 555,92 €	6,469	4,820	918 428 €/AV vs. pazopanib	1 079 316 €/QALY vs. pazopanib
Pembro-lizumab + axitinib	280 261,85 €	6,055	4,510	Dominé strictement par CABOMETYX + nivolumab	Dominé strictement par CABOMETYX + nivolumab

### Population intermédiaire/défavorable

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Pazopanib	93 937,76 €	4,571	3,393	-	-
Sunitinib	98 730,51 €	4,571	3,393	Dominé strictement par pazopanib	Dominé strictement par pazopanib
Nivolumab + ipilimumab	226 104,12 €	5,874	4,367	101 433 €/AV vs. pazopanib	135 713 €/QALY vs. pazopanib

## Variation du RDCR de cabozantinib + nivolumab vs nivolumab + ipilimumab en fonction du prix du cabozantinib

Variation en %	Variation du RDCR, % (RDCR)
-3%	-3,5% (277 650 €/QALY)
-6%	-7,0% (267 604 €/QALY)
-9%	-10,5% (257 559 €/QALY)



<b>CABOMETYX + nivolumab</b>	278 610,01 €	6,200	4,610	160 760 €/AV vs. nivolumab + ipilimumab	216 577 €/QALY vs. nivolumab + ipilimumab
<b>Pembro- lizumab + axitinib</b>	291 996,31 €	6,268	4,641	198 206 €/AV vs CABOMETYX + nivolumab	430 260 €/QALY vs CABOMETYX + nivolumab

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

L'analyse est fondée sur la même modélisation que l'analyse d'efficacité. Seules la prise en compte des parts de marché des comparateurs et la valorisation des coûts sont modifiées. L'analyse critique de l'évaluation de l'efficacité s'applique à l'analyse d'impact budgétaire pour tous les éléments communs aux deux évaluations.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<b>Objectif</b>		
L'analyse vise à estimer les conséquences financières liées à l'introduction de cabozantinib en association au nivolumab, sur un horizon temporel de 3 ans en France, dans la population pour laquelle le remboursement est sollicité,	Conforme	Aucune
<b>Choix structurants</b>		
<b>Perspective</b> : Assurance Maladie obligatoire.	Conforme	Aucune
<b>Horizon temporel</b> : 3 ans	Conforme	Aucune
<b>Population d'analyse</b> : identique à celle de l'analyse de l'efficacité Patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires en 1 <sup>re</sup> ligne de traitement.	La population d'analyse correspond à la population pour laquelle le remboursement est demandé.	Aucune
<b>Scénarios comparés</b> <b>Scénario sans l'association nivolumab + cabozantinib</b> : ce scénario intègre pembrolizumab + axitinib, nivolumab + ipilimumab, sunitinib, pazopanib. <b>Scénario avec l'association nivolumab + cabozantinib</b> : ce scénario intègre nivolumab + cabozantinib, pembrolizumab + axitinib, nivolumab + ipilimumab, sunitinib, pazopanib.	Définition de scénarios cohérente avec le choix des comparateurs retenus dans l'analyse de l'efficacité.	Aucune

<p><b>Population cible</b> : La population cible correspond à la population de l'indication pour laquelle le remboursement est demandé.</p> <p>Estimation de la population cible :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Projection du taux de croissance de l'incidence du cancer du rein observée en 2015-2018 (3,1%) sur les années suivantes</li> <li>– Application de la part des carcinomes à cellules claires (80%) parmi les cancers du rein</li> <li>– Application de la part des patients diagnostiqués d'emblée au stade de carcinome rénal localement avancé ou métastatique (30%)</li> <li>– Application de la part des patients diagnostiqués à un stade localisé qui vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique (30 à 40%).</li> </ul> <p>La population cible est estimée à 6 417 en moyenne [6 005 ; 6 829 patients] par an</p>	<p>La Commission de la Transparence a estimé la population cible entre 5 500 et 8 000 patients par an dans son avis du 22 septembre 2021.</p>	<p>Aucune</p>
<p><b>Modèle de l'AIB</b></p>		
<p>Un modèle de type multi-cohortes incidentes 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.</p> <p>Le modèle d'impact budgétaire prend en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– La population rejointe incidente de l'association nivolumab + cabozantinib à partir des données de parts de marché ;</li> <li>– Le nombre de patients incidents traités chaque année par chacune des stratégies comparées en 1<sup>re</sup> ligne de traitement ;</li> <li>– Les patients traités en 2<sup>e</sup> ligne de traitement ;</li> <li>– Les coûts liés au traitement.</li> </ul>	<p>Le choix d'un modèle à cohortes incidentes est acceptable et cohérent par rapport à l'histoire de la pathologie.</p> <p>Le choix d'aligner la durée de traitement en 1<sup>re</sup> ligne sur la durée de survie sans progression correspond partiellement à la pratique attendue puisque les patients peuvent arrêter le traitement soit après progression, soit du fait d'une intolérance.</p> <p>En l'occurrence, dans les essais, 3% à 32,5% des patients ont interrompu leur traitement du fait d'évènements indésirables.</p> <p>Le choix méthodologique retenu par le laboratoire, justifié par l'absence de données homogènes entre les essais sur la durée effective de traitement, génère une incertitude non quantifiable dans la modélisation.</p>	<p>Aucune pour les éléments spécifiques au modèles d'AIB.</p> <p>Se référer à l'analyse de l'efficience pour les éléments communs.</p>
<p><b>Parts de marché et population rejointe</b></p>		
		<p>Aucune</p>

L'estimation est fondée sur une étude de marché réalisés auprès d'oncologues.  
 Les oncologues interrogés prennent en charge en moyenne 28,7 patients au moment de l'étude. La réponse était limitée à 15 patients par oncologues pour limiter l'effet centre. Les oncologues devaient sélectionner les 15 derniers patients vus.  
 Les parts de marché dans les scénarios avec et sans cabozantinib + nivolumab sont présentés dans le Tableau 42. Parts de marché dans le scénario sans cabozantinib + nivolumab en annexe et dans le Tableau 43. Parts de marché dans le scénario avec cabozantinib + nivolumab en annexe.

### Coûts pris en compte

Les postes de coûts considérés sont identiques à ceux considérés dans l'analyse d'efficacité.  
 Les coûts ont été valorisés à partir des données de l'Assurance Maladie.

La valorisation des coûts est cohérente avec la perspective retenue.

Aucune

### Analyses de sensibilité

#### Analyses de sensibilité déterministes

- Intervalle de confiance à 95% ou à défaut une variation arbitraire de plus ou moins 10% (population cible, coûts).

#### Analyses de sensibilité en scénario

- Simulation de l'efficacité : lois d'extrapolation alternatives
- Simulation de la tolérance : absence d'EI
- Coûts : part des patients recevant un traitement de 2<sup>e</sup> ligne, pas de gaspillage, intensité de la dose, traitement par nivolumab toutes les 4 semaines, source de valorisation des EI
- Parts de marché  
 Prix de cabozantinib et de nivolumab

La description des analyses de sensibilité est claire.

Aucune

### 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																								
<b>Population rejointe</b>						<b>Analyse déterministe</b>																								
Population cible incidente						Les paramètres qui ont le plus d'impact sur l'impact budgétaire sont les coûts d'acquisition de nivolumab et cabozantinib.																								
	Année	Année 1	Année 2	Année 3	Total	Paramètres	Borne basse	Borne haute	Variation borne basse	Variation borne haute																				
Population rejointe incidente						<table border="1"> <tr> <td>Prix cabozantinib</td> <td>4 356,87 €</td> <td>5 325,07 €</td> <td>-22%</td> <td>+22%</td> </tr> <tr> <td>Prix nivolumab</td> <td>2 233,06 €</td> <td>2 729,30 €</td> <td>-25,9%</td> <td>+25,9%</td> </tr> </table>					Prix cabozantinib	4 356,87 €	5 325,07 €	-22%	+22%	Prix nivolumab	2 233,06 €	2 729,30 €	-25,9%	+25,9%										
Prix cabozantinib	4 356,87 €	5 325,07 €	-22%	+22%																										
Prix nivolumab	2 233,06 €	2 729,30 €	-25,9%	+25,9%																										
Population rejointe incidente	Cabozantinib + nivolumab	■	■	■	■	<b>Analyses de sensibilité en scénario</b> Les analyses de sensibilité en scénario qui ont le plus d'impact sur l'estimation de l'impact budgétaire sont ceux relatifs à la modélisation des traitements de 2ème ligne :																								
	Sunitinib	■	■	■	■																									
	Pembrolizumab + axitinib	■	■	■	■																									
	Pazopanib	■	■	■	■																									
	Nivolumab + ipilimumab	■	■	■	■																									
Cf. Tableau 44 : Populations rejointes de l'analyse d'impact budgétaire de référence en annexe, Tableau 45 : Coûts décomposés par poste de coûts et par traitement des deux scénarios de l'AIB en annexe, Tableau 46 : Coûts totaux par poste de coûts associés à chaque scénario de l'AIB en annexe.						<table border="1"> <tr> <td>Scénario</td> <td colspan="4">Variation</td> </tr> <tr> <td>Absence de modélisation des traitements de 2e ligne</td> <td colspan="4">+38,4%</td> </tr> <tr> <td>Tous les patients sont traités par un traitement de 2e ligne</td> <td colspan="4">-13,1%</td> </tr> <tr> <td>50% des patients sont traités par un traitement de 2e ligne</td> <td colspan="4">+12,7%</td> </tr> </table>					Scénario	Variation				Absence de modélisation des traitements de 2e ligne	+38,4%				Tous les patients sont traités par un traitement de 2e ligne	-13,1%				50% des patients sont traités par un traitement de 2e ligne	+12,7%			
Scénario	Variation																													
Absence de modélisation des traitements de 2e ligne	+38,4%																													
Tous les patients sont traités par un traitement de 2e ligne	-13,1%																													
50% des patients sont traités par un traitement de 2e ligne	+12,7%																													
<b>Impact budgétaire (€)</b>																														
Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul																										
coûts d'acquisition	■	■	■	■																										
coûts d'administration	■	■	■	■																										
coûts de suivi en SSP	31 538	356 750	1 089 226	1 477 515																										
aux coûts des EI	121 538	279 385	363 484	764 407																										

aux coûts des traitements de 2L	- 802 464	- 4 690 997	- 9 110 559	- 14 604 020
aux coûts de suivi en SPP	- 23 923	- 264 643	- 792 593	- 1 081 159
aux coûts de fin de vie	- 8 562	- 45 116	- 81 298 €	- 134 976 €
total	██████	██████	██████	38 060 646

## **4. Complément C. Annexes relatives à l'étude d'efficience**

### **4.1. Choix structurants**

Sélection des comparateurs

Tableau 6. Comparateurs retenus en analyse de référence (source : dossier technique du laboratoire)

Options thérapeutiques	Taux d'utilisation en pratique courante en France et intention de prescription des médecins (population totale)		Données cliniques disponibles dans l'indication évaluée (cf. partie Erreur ! Source du renvoi introuvable.)	Inclus / exclus	Justification	Impact sur la portée de la conclusion*
	Etude de marché KANTAR mars 2021	Etude d'intention de prescription mars 2021				
Pembrolizumab + axitinib	25%	35%	Etude Keynote-426 (vs sunitinib) (22,45)	Inclus	Recommandé en 2020 Utilisé en pratique réelle, apparaît dans les intentions de prescription Inclus dans : analyse de référence (population totale), analyses en sous-populations (favorable et intermédiaire/défavorable)	/
Sunitinib	30%	16%	Bras contrôle de l'étude CheckMate 9ER (vs cabozantinib + nivolumab)	Inclus	Recommandé en 2020 Utilisé en pratique réelle, apparaît dans les intentions de prescription Inclus dans : analyse de référence (population totale), analyses en sous-populations (favorable et intermédiaire/défavorable)	/
Pazopanib	17%	12%	Etude COMPARZ (vs sunitinib) (33) Etude VEG105192 ETUDE Sutent	Inclus	Recommandé en 2020 Utilisé en pratique réelle, apparaît dans les intentions de prescription Inclus dans : analyse de référence (population totale), analyses en sous-populations (favorable et intermédiaire/défavorable)	/
Nivolumab + ipilimumab	24%	32%	Etude CheckMate-214 (vs sunitinib) (21,31,39,44)	Inclus	Recommandé en 2020 (intermédiaire/défavorable) Utilisé en pratique réelle, apparaît dans les intentions de prescription Inclus dans : analyse de référence (population totale), analyse en sous-population (intermédiaire/défavorable)	/
Avelumab + axitinib	0%	3,1%	Etude JAVELIN (vs sunitinib) (23)	Exclus	N'apparaît pas dans les recommandations de 2020 Qualifié de traitement de 2nde intention par la HAS (27)	Mineur

					Intentions de prescription négligeables dans l'étude KANTAR mars 2021 Aucune place dans la stratégie thérapeutique selon les experts (car non financé en sus et pas de bénéfice sur la survie globale)	
Temsirolimus	0,6%	0,4%	Etude Hudes et al. 2007 (vs interféron alpha seul) (52)	Exclus	N'est plus recommandé en 2020 Utilisation marginale en pratique réelle (confirmée par les experts et les intentions de prescription)	Mineur
Bevacizumab + interféron alpha	0%	non inclus	Etude AVOREN (vs interféron alpha seul) (53)	Exclus	N'est plus recommandé en 2020 N'est plus inscrit sur la liste en sus dans l'indication évaluée Non utilisé en pratique réelle	Mineur
Cabozantinib	1,1%	0,4%	Etude CABOSUN (phase II) (vs sunitinib) (54)	Exclus	N'est pas pris en charge : SMR insuffisant dans cette indication – Avis CT du 27/02/2019 (55) Faible utilisation en pratique réelle	Mineur
Tivozanib	0%	non inclus	Etude TIVO-1 (vs pazopanib) (56)	Exclus	Non pris en charge : SMR insuffisant dans cette indication – Avis CT du 07/11/2018 (57) Non utilisé en pratique réelle	Mineur
Sorafénib	0%	non inclus	Etude TIVO-1 (vs tivozanib) (56)	Exclus	Non recommandé Non utilisé en pratique réelle	Mineur
Interféron alpha	0%	non inclus	Etude AVOREN (vs bevacizumab + interféron alpha) (53)	Exclus	Non recommandé N'est plus utilisé seul en pratique réelle	Mineur
Interleukine 2	0%	non inclus	Etudes de phases II non comparatives (58–61)	Exclus	N'est plus recommandé en 2020 Non utilisé en pratique réelle	Mineur

\* Qualifié de mineur ou important selon que l'exclusion de l'option est attendue modifier ou non la frontière d'efficience.

## 4.2. Modélisation

### 4.2.1. Population simulée

#### Description de la population simulée

Tableau 7 Caractéristiques des patients simulées dans l'analyse de référence en population totale et dans les analyses complémentaires par sous-groupe de pronostic

	Valeur prise dans le modèle à l'initiation	Source
<b>Population totale et analyses en sous-populations</b>		
Âge moyen (ans)	60,9 ans	CheckMate 9ER
% hommes	73,9%	CheckMate 9ER
Poids moyen	77,31 kg	Poids moyen des patients français de l'étude Keynote 426 Le poids moyen des patients inclus dans l'étude CheckMate 9ER n'a pas été retenu dans le modèle car il n'est pas transposable aux patients français (89,3 kg)

#### Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 8. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude CheckMate 9ER et comparaison avec les études françaises en vie réelle (population totale)

	CheckMate 9ER Tout pronostic		SANTORIN 2017 Tout pronostic	Maroun et al. 2017 Tout pronostic	Thiery-Vuillemin et al. 2017 Tout pronostic	APOLON 2020 Tout pronostic
	Cabozantinib + nivolumab N = 323	Sunitinib N = 328	Sunitinib N = 302	N = 327	N = 224	Pazopanib N=218
Age moyen (ans)	61,4	60,4	NA	64	64,5	NA
Age médian (ans)	62,0	61,0	64,8	NA	64	69,6
% hommes	77,1%	70,7%	73,2%	77%	71,0%	71%
<b>Indice de Karnofsky</b>						
90 -100	79,6%	73,4%	NA	NA	NA	NA
70 - 90	20,4%	25,9%	NA	NA	< 80 : 17,9%	NA
Données manquantes	0%	0,6%	NA	NA	NA	NA
Patients ayant subi d'une néphrectomie	68,7%	71,0%	85,4%	NA	74,6%	56%
<b>Score pronostic (IMDC)</b>						

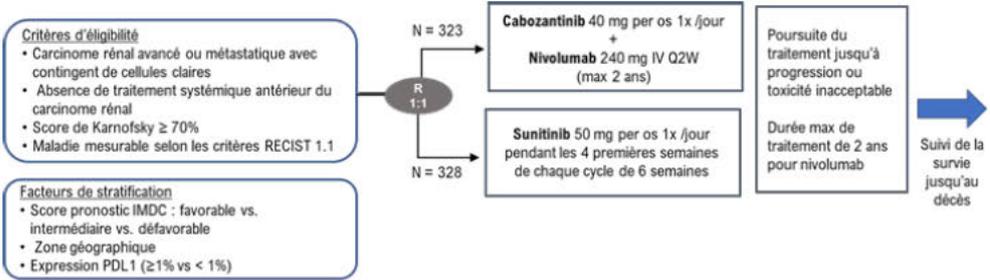
<b>Favorable</b>	22,9%	22,3%	NA	NA	11,6%	26,4%
<b>Intermédiaire</b>	58,5%	56,7%	NA	NA	63,0%	52,9%
<b>Défavorable</b>	18,6%	20,7%	NA	NA	25,4%	20,7%
<b>Données manquantes</b>	0%	0,3%	NA	NA	0%	0%
<b>Sites métastatiques les plus fréquents</b>						
<b>Poumons</b>	73,7%	75,9%	65,6%	57%	61,2%	63%
<b>Ganglion lymphatique</b>	40,2%	39,9%	15,6%	50%	24,1%	17%
<b>Os</b>	24,1%	22,0%	27,5%	46%	25,5%	29%
<b>Glandes surrénale</b>	11,1%	11,0%	15,6%	NA	NA	NA
<b>Foie</b>	22,6%	16,2%	16,2%	30%	20,1%	NA
<b>Nombre de sites métastatiques</b>						
<b>1</b>	19,5%	21%	NA	32%	51,3%	NA
<b>2</b>	29,1%	28,4%	NA	21%	≥ 2 : 48,7 %	NA
<b>≥3</b>	51,1%	49,6%	NA	47%		NA
<b>Radiothérapie préalable des métastases</b>	14,2%	13,7%	17,9%	NA	NA	NA

#### 4.2.2. Estimation des courbes de survies

##### Sources de données

###### 1. Essai pivot CheckMate 9ER

Référence	CheckMate 9ER
<b>Objectifs de l'étude</b>	Démontrer la supériorité du cabozantinib associé au nivolumab par rapport au sunitinib en termes de survie sans progression (SSP) (objectif principal), de survie globale (SG) et de taux de réponse objective (TRO) (objectifs secondaires) chez les patients adultes atteints de cancer à cellules rénales (CCR) localement avancé ou métastatique précédemment non traités.
<b>Type de l'étude</b>	<p>Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert (avec évaluation en aveugle par un Comité de Revue Indépendant), en groupe parallèles, comparant l'association cabozantinib + nivolumab versus sunitinib.</p> <p>La randomisation a été réalisée selon un ratio (1:1) entre le bras cabozantinib + nivolumab et le bras sunitinib et stratifiée sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>le score pronostic IMDC : 0 (favorable) vs. 1-2 (intermédiaire) vs. 3-6 (défavorable)</li> <li>la région géographique (Amérique du Nord/ Europe de l'Ouest et du Nord vs. autres régions)</li> <li>le statut d'expression PDL1 (≥1% vs &lt; 1%).</li> </ul>

<b>Date et durée de l'étude</b>	<p>Début du recrutement (1ère patient inclus) : 22 août 2017 ; Fin du recrutement : 14 mai 2019</p> <p>Date de l'extraction des données (DLB) : 30 mars 2020 - Ces résultats constituent l'analyse finale pour la SSP, la SG et l'ORR. A cette date, les durées minimum et médiane de suivi pour la SG étaient respectivement de 10,6 mois et 18,1 mois.</p> <p>Etude conduite dans 125 centres dans 18 pays (pas de centres en France)</p>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<p>Age <math>\geq</math> 18 ans ;</p> <p>Carcinome à cellules rénales confirmé histologiquement et comportant un contingent de cellules claires, avec ou sans composante sarcomatoïde ;</p> <p>Maladie avancée (non éligible à une chirurgie curative ou à la radiothérapie) ou métastatique (stade IV selon le classification de l'AJCC) ;</p> <p>Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 ;</p> <p>Absence de traitement systémique antérieur du CCR. Était toutefois autorisé un traitement adjuvant ou néo-adjuvant antérieur pour un CCR complètement résecable, à condition que le traitement ne comportait pas de médicament ciblant le VEGF ou le récepteur au VEGF et si la récurrence du cancer avait eu lieu au moins 6 mois après la dernière dose du traitement adjuvant ou néo-adjuvant ;</p> <p>Score de Karnofsky <math>\geq</math> 70% ;</p> <p>Possibilité d'inclure des patients présentant un pronostic favorable, intermédiaire ou défavorable selon la classification IMDC.</p> <p>Niveau d'expression PD-L1 tumoral mesuré par un laboratoire centralisé</p>
<b>Schéma de l'étude</b>	 <p>Le schéma de l'étude illustre le processus de recrutement et de traitement. Il commence par les critères d'éligibilité et les facteurs de stratification, qui mènent à une randomisation 1:1 de 323 patients dans le bras Cabozantinib + Nivolumab et de 328 patients dans le bras Sunitinib. Les protocoles de traitement sont détaillés pour chaque bras, ainsi que les conditions de poursuite du traitement et de suivi.</p> <p><b>Critères d'éligibilité</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinome rénal avancé ou métastatique avec contingent de cellules claires</li> <li>• Absence de traitement systémique antérieur du carcinome rénal</li> <li>• Score de Karnofsky <math>\geq</math> 70%</li> <li>• Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1</li> </ul> <p><b>Facteurs de stratification</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Score pronostic IMDC : favorable vs. intermédiaire vs. défavorable</li> <li>• Zone géographique</li> <li>• Expression PDL1 (<math>\geq</math>1% vs <math>&lt;</math> 1%)</li> </ul> <p><b>Randomisation</b> : R 1:1 (N = 323 vs N = 328)</p> <p><b>Bras Cabozantinib + Nivolumab</b> : Cabozantinib 40 mg per os 1x/jour + Nivolumab 240 mg IV Q2W (max 2 ans)</p> <p><b>Bras Sunitinib</b> : Sunitinib 50 mg per os 1x/jour pendant les 4 premières semaines de chaque cycle de 6 semaines</p> <p><b>Conditions de poursuite</b> : Poursuite du traitement jusqu'à progression ou toxicité inacceptable ; Durée max de traitement de 2 ans pour nivolumab</p> <p><b>Suivi</b> : Suivi de la survie jusqu'au décès</p> <p>La réponse tumorale et la survie sans progression étaient déterminées par des examens d'imagerie évalués en aveugle par un CRI, selon les critères RECIST 1.1. Ces examens étaient réalisés à l'inclusion, à la 12ème semaine après randomisation, puis toutes les 6 semaines jusqu'à la 60ème semaine, et ensuite toutes les 12 semaines jusqu'à progression de la maladie.</p> <p>Les patients ayant arrêté le traitement l'étude pour un motif autre que la progression de la maladie devaient continuer le suivi par imagerie.</p> <p>Après progression tumorale documentée, les patients des 2 groupes pouvaient recevoir un traitement ultérieur laissé au choix de l'investigateur.</p> <p>Les patients étaient ensuite contactés toutes les 12 semaines pour l'évaluation de la survie globale, jusqu'au décès du patient ou sa sortie de l'étude.</p>
<b>Traitements étudiés</b>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :</p> <p>Groupe cabozantinib + nivolumab :</p> <p>Nivolumab : 240 mg toutes les 2 semaines, en perfusion IV ; aucune réduction de dose pour prise en charge de la toxicité n'était autorisée.</p> <p>Cabozantinib : 40 mg une fois par jour, per os ; la dose pouvait être réduite à 20mg/j puis à 20 mg tous les 2 jours pour prendre en charge la toxicité.</p>

	<p>Groupe sunitinib :</p> <p>Sunitinib : 50 mg une fois par jour, per os pendant 4 semaines, suivi de 2 semaines sans traitement (cycle de 42 jours) ; la dose pouvait être réduite à 37,5 mg puis 25 mg pour prendre en charge la toxicité.</p> <p>Durée de traitement :</p> <p>Durée de traitement du groupe cabozantinib + nivolumab :</p> <p>Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou tolérance inacceptable, avec une durée maximale d'administration de 2 ans pour le nivolumab. Si l'un des deux composants de l'association cabozantinib + nivolumab était interrompu pour des raisons de tolérance, l'autre composant pouvait être poursuivi jusqu'à progression de la maladie.</p> <p>Durée de traitement du groupe sunitinib :</p> <p>Le traitement était jusqu'à progression de la maladie ou tolérance inacceptable.</p> <p>Les patients faisaient l'objet d'un suivi pendant au moins 100 jours suivant la dernière administration du traitement étudié.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p>Critère de jugement principal</p> <p>Survie sans progression (SSP), définie comme le délai entre la randomisation et la date de la 1ère progression tumorale évaluée en aveugle par le comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST 1.1 ou la date du décès du patient toutes causes confondues.</p>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p>Critères de jugement secondaires hiérarchisés (avec contrôle du risque alpha) :</p> <p>Survie globale (SG), définie comme le délai entre la randomisation et le décès du patient toutes causes confondues.</p> <p>Taux de réponse objective (ORR) défini comme la proportion de patients ayant obtenu comme meilleure réponse une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) évalué en aveugle par le CRI selon les critères RECIST version 1.1.</p> <p>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés</p> <p>Délai d'obtention de la réponse, défini comme le délai entre la randomisation et la 1ère réponse documentée au traitement (réponse complète ou partielle).</p> <p>Durée de réponse, définie comme le délai entre la 1ère réponse documentée au traitement (réponse complète ou partielle) et la progression de la maladie ou le décès.</p> <p>Tolérance</p> <p>Autres critères de jugement à visée exploratoire</p> <p>Variation du score de qualité de vie, mesurée à l'aide de l'échelle FKSI-19 et du questionnaire EQ-5D-3L.</p> <p>Survie sans progression 2 (SSP-2), définie comme le délai entre la randomisation et l'apparition de la 2ème progression, survenant sous une 2ème ligne de traitement (ou le décès).</p>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>SSP : le nombre d'événements attendus pour l'analyse finale était de 350, avec une puissance de 95% de détecter un HR de 0,68, avec un risque alpha de 0,05 (test bilatéral). Le HR de 0,68 correspond à une augmentation de 47% de la médiane de SSP, avec l'hypothèse d'une SSP médiane de 18,2 mois dans le groupe cabozantinib + nivolumab et de 12,4 mois dans le groupe sunitinib. Aucune analyse intermédiaire n'était prévue pour la SSP.</p> <p>SG : le nombre d'événements attendus pour l'analyse finale était de 254, avec une puissance de 80% de détecter un HR de 0,70, avec un risque alpha de 0,05 (test bilatéral). Ce HR de 0,70 correspond à une augmentation de 43% de la SG, avec l'hypothèse d'une SG médiane de 47,1 mois dans le groupe cabozantinib + nivolumab et de 33 mois dans le groupe sunitinib.</p>

Une 1ère analyse intermédiaire de SG était prévue à la date de l'analyse principale de la SSP. Le nombre d'événements (décès) attendus était de 165 (soit 65% du nombre total d'événements attendus pour l'analyse finale). Un HR  $\leq 0,734$  (correspondant à une différence de SG médiane  $\geq 12$  mois) correspondait à une différence statistiquement significative entre les 2 groupes ;

En cas de test non-significatif lors de la 1ère analyse intermédiaire de SG, une 2ème analyse intermédiaire était prévue après survenue de 211 événements (soit 83% du nombre total d'événements attendus pour l'analyse finale).

Au total, 638 patients (319 dans chaque groupe) devaient être randomisés selon le ratio 1 :1. La proportion de patients à pronostic favorable était limitée à 25% de l'effectif total, afin d'être cohérente avec la fréquence observée en clinique.

#### Méthode d'analyse des résultats

Méthode d'analyse des critères de jugement

Les courbes de SSP et de SG ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier.

La comparaison de la SSP et de la SG entre les 2 groupes ont été effectuées par un test du log-rank stratifié sur les critères de randomisation.

Les Hazard Ratio (HR) ont été estimés en utilisant un modèle de Cox à risques proportionnels stratifié sur les critères de randomisation, avec le traitement comme unique covariable.

Des analyses en sous-groupe ont été menées à titre exploratoire sur le critère principal (SSP) et les deux critères secondaires hiérarchisés (SG et TRO).

Séquence hiérarchique

Le critère de jugement principal (SSP) et les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés (SG et TRO) ont été testés de manière séquentielle :

Si le test sur le critère principal (SSP) était statistiquement significatif, le test sur le critère de SG pouvait être effectué.

Si le test sur le critère secondaire hiérarchisé de SG était statistiquement significatif (à l'occasion d'une analyse intermédiaire ou de l'analyse finale – la première de ces analyses démontrant la significativité), le test sur le critère de TRO pouvait être effectué.

L'analyse principale de la SSP a été effectuée à la date de clôture de base (DBL) du 30 mars 2020. La première analyse intermédiaire de SG prévue au protocole effectuée simultanément était statistiquement significative ; elle a donc été considérée comme l'analyse principale de la survie globale conformément au protocole de l'étude.

Contrôle du risque alpha

Le risque alpha global de l'étude est de 0,05 (bilatéral). Le protocole prévoyait de tester la SSP au seuil de 0,05 (test bilatéral) sans analyse intermédiaire et de tester la SG au seuil de 0,05 (test bilatéral) avec deux analyses intermédiaires.

Afin de contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests :

Le critère principal (SSP) et les critères secondaires (SG et TRO) ont été testés de manière séquentielle et hiérarchisée. Le critère de SG ne pouvait être testé que si le test sur la SSP était statistiquement significatif. Les critères de TRO ne pouvait être testé que si le test sur la SG était statistiquement significatif.

Deux analyses intermédiaires de la SG étaient prévues au protocole. Une fonction de dépense du risque alpha a été utilisée (méthode de O'Brien et Fleming). Les seuils de significativité statistique (test bilatéral) pour la première et la seconde analyse intermédiaire ainsi que pour l'analyse finale étaient respectivement de  $\alpha = 0,011$ ,  $\alpha = 0,025$  et  $\alpha = 0,041$ .

Population d'analyse

Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population ITT, définie comme l'ensemble des patients randomisés selon leur groupe de randomisation.

Les analyses de tolérance ont été réalisées sur la population ayant reçu au moins une dose du traitement prévu (population pour analyse de la tolérance).

## Résultats

### Effectifs

Au total, sur les 651 patients randomisés, 640 ont reçu le traitement étudié : 320 dans le groupe cabozantinib + nivolumab et 320 dans le groupe sunitinib. A la date de la clôture de la base, sur les 640 patients ayant reçu le traitement, celui-ci était toujours en cours chez 270 (42,2 %) patients : 178 (55,6%) dans le groupe cabozantinib + nivolumab et 92 (28,8%) dans le groupe sunitinib.

Un arrêt de traitement a été rapporté chez respectivement 44,4 % et 71,3 % des patients du groupe cabozantinib + nivolumab et du groupe sunitinib. Au total 188 patients (29,4 %) sont sortis de l'étude (24,4% dans le groupe cabozantinib + nivolumab et 34,4% dans le groupe sunitinib). Le motif le plus fréquent de sortie d'étude était le décès (22,8%), avec 19,4% dans le groupe cabozantinib + nivolumab et 26,3% dans le groupe sunitinib.

### **Critère de jugement principal : Survie sans progression évaluée en aveugle par un Comité de Revue Indépendant (CRI), dans l'ensemble de la population randomisée**

A la date de la DBL (30 mars 2020), la durée médiane de suivi était d'environ 15,70 mois dans le bras cabozantinib + nivolumab et 14,59 mois dans le bras sunitinib. Au total, 335 événements (progression ou décès) ont été observés : 144 dans le groupe cabozantinib + nivolumab et 191 dans le groupe sunitinib. Le nombre de patients censurés pour la SSP était respectivement de 179 (55,4%) et 137 (41,8%) ; l'objet de la censure le plus fréquemment rencontré étant la poursuite du traitement.

Une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression évaluée en aveugle par le CRI selon les critères RECIST (version 1.1) a été démontrée dans le groupe cabozantinib + nivolumab par rapport au groupe sunitinib, avec une diminution de près de 50% du risque de progression ou de décès : HR = 0,51 ; IC95% [0,41 ; 0,64] ; p<0,0001.

La médiane de SSP était de 16,59 mois (IC95% [12,45 ;24,94]) dans le groupe cabozantinib + nivolumab versus 8,31 mois (IC95% [6,97 ; 9,69]) dans le groupe sunitinib, soit un gain absolu de + 8,28 mois en faveur de cabozantinib + nivolumab.

Tableau 9. Résultats de la survie sans progression évaluée en aveugle par un CRI (population ITT) – Etude Check-Mate 9ER

	Cabozantinib + nivolumab	Sunitinib
	N=323	N= 328
Patients censurés, n (%)	179 (55,4)	137 (41,8)
Evénements, n (%)	144 (44,6)	191 (58,2)
Décès	23 (7,1)	40 (12,2)
Progression documentée	121 (37,5)	151 (46,0)
SSP médiane (IC 95%), mois	16,59 (12,45 ;24,94)	8,31 (6,97 ; 9,69)
HR (IC 95%) b	HR = 0,51 (0,41 ; 0,64) ; p<0,0001c	

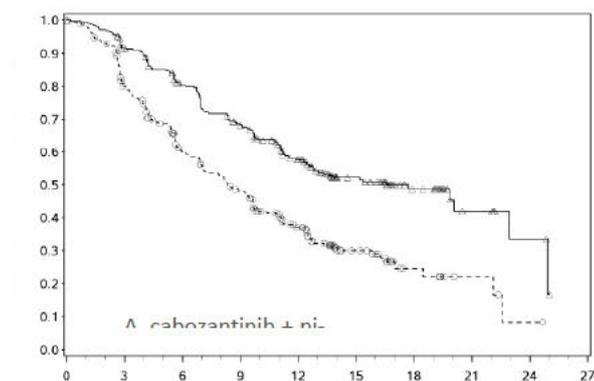
<b>Taux de SSP à 6 mois (IC 95%), % a</b>	80,3 (75,4 ; 84,3)	60,1 (54,1 ; 65,5)
<b>Taux de SSP à 9 mois, (IC 95%), % a</b>	68,3 (62,6 ; 73,2)	47,8 (41,7 ; 53,6)

a Basé sur les estimations de Kaplan-Meier

b Modèle de Cox à risque proportionnel stratifié

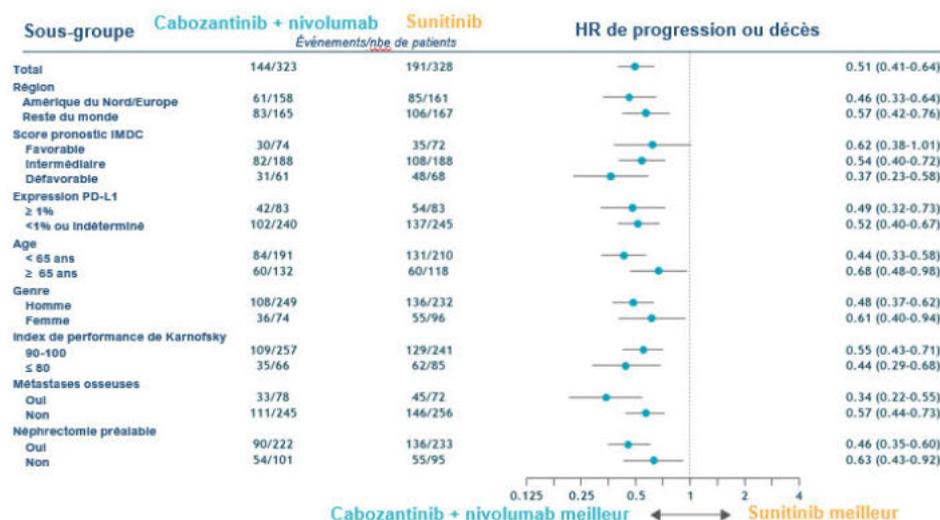
c Test du log-rank stratifié sur le score pronostic IMDC (0, 1-2, 3-6), le statut d'expression PD-L1 ( $\geq 1\%$  vs  $<1\%$ ) et la zone géographique (Amérique du nord/Europe vs reste du monde)

**Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la Survie sans progression évaluée en aveugle par un CRI (population randomisée) – Etude CheckMate 9ER**



Nivolumab + Cabozantinib	323	279	234	196	144	77	35	11	4	0
Sunitinib	328	228	159	122	79	31	10	4	1	0

**Figure 2. Résultats dans les principaux sous-groupes de la SSP évaluée en aveugle par un CRI (population ITT) – Etude CheckMate 9ER**



**Critère de jugement secondaire hiérarchisé : Survie Globale**

A la date de la DBL (30 mars 2020), les durées de suivi minimum et médiane de l'étude pour la survie globale étaient respectivement de 10,6 mois et 18,1 mois. Au total, 166 décès ont été observés : 67 dans le groupe cabozantinib + nivolumab et 99 dans le groupe sunitinib. Le nombre de patients censurés pour la SG à la DBL était respectivement de 256 (79,3%) et 229 (69,8%).

Une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été démontrée dans le groupe cabozantinib + nivolumab par rapport au groupe sunitinib, avec une diminution de 40% du risque de décès : HR = 0,60 ; IC 98,89% [0,40 ; 0,89] ; p=0,001. La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. La valeur de p est inférieure à 0,011, qui correspond au seuil de significativité statistique prédéfini pour la 1ère analyse intermédiaire. Cette analyse intermédiaire étant significative, elle est considérée comme l'analyse principale de la survie globale conformément au plan d'analyse statistique de l'étude.

Tableau 10. Résultats de la survie globale (population ITT) – Etude CheckMate 9ER

	Cabozantinib + nivolumab	Sunitinib
	N=323	N= 328
<b>Patients censurés (absence d'événement survenu à la date de la DBL, n (%))</b>	256 (79,3)	229 (69,8)
<b>Décès, n (%)</b>	67 (20,7)	99 (30,2)
<b>SG médiane (IC 95%), mois</b>	Non atteinte	Non atteinte (22,60 ; NA)
<b>HR (IC 98,89%)<sup>b</sup></b>	0,60 (0,40 ; 0,89) ; p=0,001 <sup>c,d</sup>	
<b>Taux de SG à 6 mois (IC 95%), %<sup>a</sup></b>	93.1 (89.7, 95.4)	86.2 (81.9, 89.5)
<b>Taux de SG à 9 mois, (IC 95%), %<sup>a</sup></b>	89.9 (86.0, 92.8)	80.5 (75.7, 84.4)

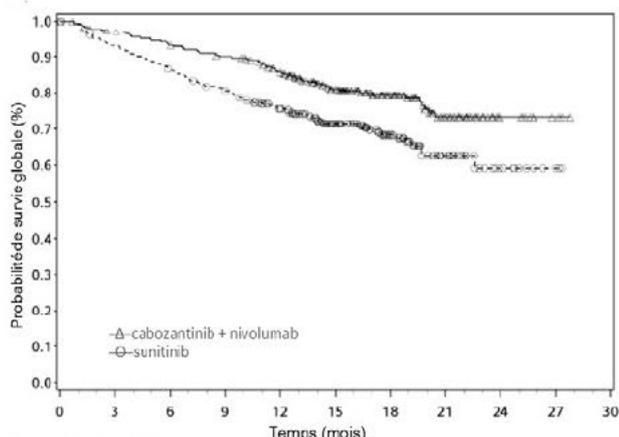
a Basé sur les estimations de Kaplan-Meier

b Modèle de Cox à risque proportionnel stratifié

c Test du log-rank stratifié sur le score pronostic IMDC (0, 1-2, 3-6), le statut d'expression PD-L1 ( $\geq 1\%$  vs  $<1\%$ ) et la zone géographique (Amérique du nord/Europe vs reste du monde)

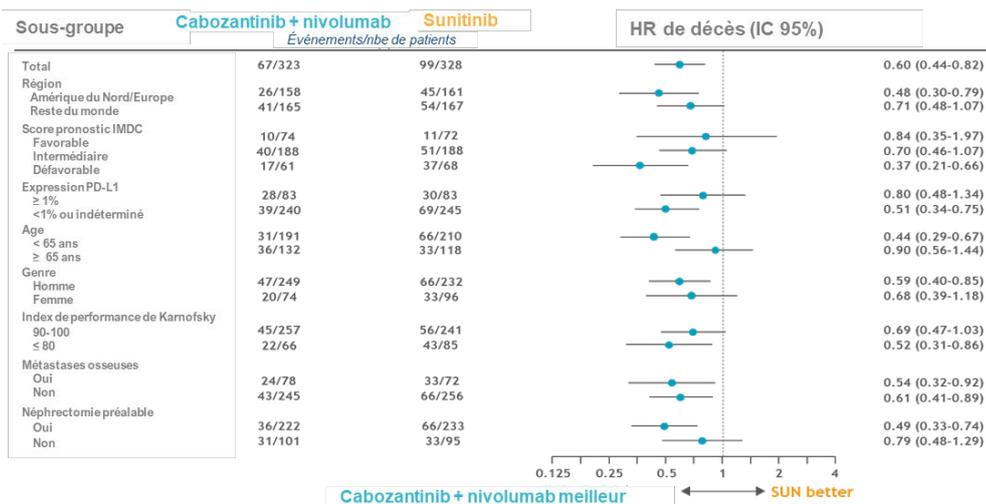
d Limite de significativité statistique :  $p < 0,0111$

Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la Survie globale (population ITT) – Etude CheckMate 9ER



Nombre de sujets à risque												
Nivolumab + Cabozantinib		323	308	295	283	259	184	105	55	11	3	0
Sunitinib		328	296	273	253	223	154	83	36	10	3	0

Figure 4. Résultats de SG dans les principaux sous-groupes (population ITT) – Etude CheckMate 9ER



## 2. Méta-analyse en réseau

### Etudes cliniques incluses dans les méta-analyses en réseau (NMA)

Seuls les comparateurs pertinents dans le contexte français ont été retenus pour la réalisation de la NMA France, à savoir : sunitinib, pazopanib, ipilimumab associé au nivolumab, et axitinib associé au pembrolizumab, placebo.

La Figure 5 représente l'ensemble des études cliniques incluses dans la NMA en population totale, pour la SSP et pour la SG.

Figure 5. Etudes cliniques incluses dans la méta-analyse en réseau en population totale (SG à gauche et SSP à droite)

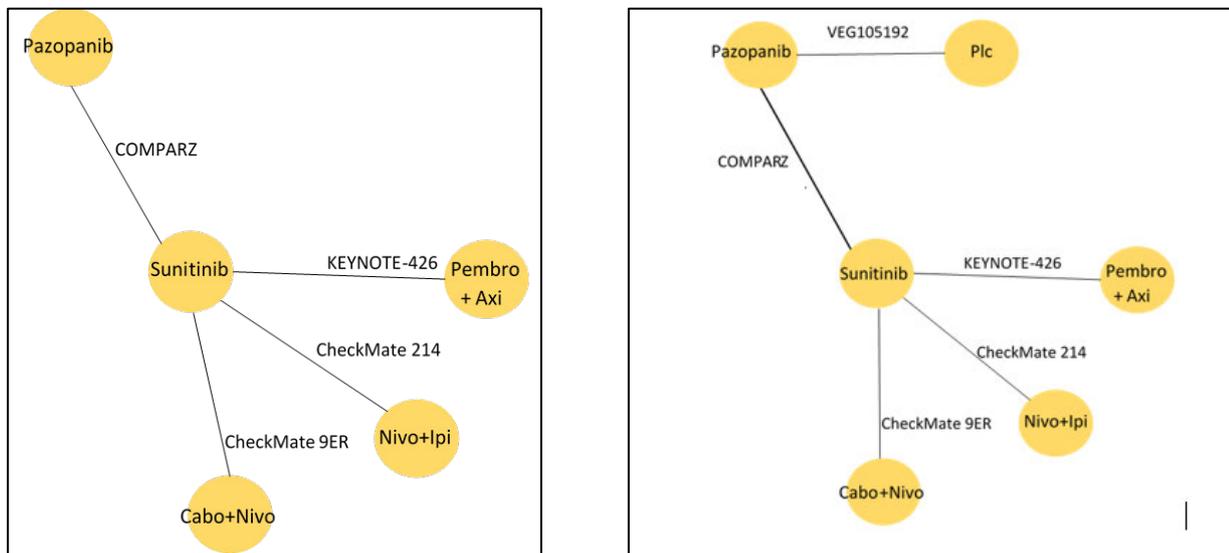


Figure 6 : Etudes cliniques incluses dans la méta-analyse en réseau pour la sous-population au pronostic favorable (SG à gauche et SSP à droite)

## ***Caractéristiques des études cliniques incluses dans les NMA***

Tableau 11 Caractéristiques des patients à l'inclusion dans les études retenues pour la méta-analyse en réseau alimentant le modèle d'efficience

	CheckMate-9ER		CheckMate-214		KEYNOTE-426		COMPARZ		VEG105192	
	CSR 2020 <sup>2</sup>		Motzer et al. 2020		Soulieres et al. 2019 Rini et al. 2019		Motzer et al. 2013, 2014		Sternberg et al. 2010, 2013	
<b>Treatment group</b>	Cabozanti- nib+ nivolu- mab	Sunitinib	Nivolumab + ipilimumab	Sunitinib	Pembro- lizumab+ axi- tinib	Sunitinib	Pazopanib	Sunitinib	Pazopanib	Placebo
<b>n (%)</b>	323 (49.6)	328 (50.4)	550 (50.1)	546 (49.8)	432 (50.2)	429 (49.8)	557 (50.2)	553 (49.8)	290 (66.7)	145 (33.3)
<b>Age, years, median (range)</b>	62 (29, 90)	61 (28, 86)	62 (26, 85)	62 (21,85)	62 (30, 89)	61 (26, 90)	61 (18, 88)	62 (23, 86)	59 (28, 85)	60 (25, 81)
<b>Sex, n (%)</b>										
<b>Male</b>	249 (77.1)	232 (70.7)	413 (75)	395 (72)	308 (71.3)	320 (74.6)	398 (71)	415 (75)	198 (68)	109 (75)
<b>Female</b>	74 (22.9)	96 (29.3)	137 (25)	151 (28)	124 (28.7)	109 (25.4)	159 (29)	138 (25)	92 (32)	36 (25)
<b>Ethnicity, n (%)</b>										
<b>White</b>	267 (82.7)	266 (81.1)	Not provided		343 (79.4)	341 (79.5)	Not provided		252 (87)	122 (84)
<b>Asian</b>	26 (8)	25 (7.6)			66 (15.3)	71 (16.6)			36 (12)	23 (16)
<b>Black</b>	1 (0.3)	4 (1.2)			10 (2.3)	8 (1.9)			2 (<1)	0 (0)
<b>Other</b>	29 (8.9)	32 (9.7)			-	-				
<b>Missing</b>	0	1 (0.3)			13 (3)	9 (2.1)				
<b>Geographical region, n (%)</b>										
<b>Europe</b>	158 (48.) [and US/Canada]	161 (49.1) [and US/Canada]	201 (37) [and Canada]	199 (36) [and Ca- nada]	106 (24.5)	104 (24.5)	153 (27)	157 (28)	Not provided	

<sup>2</sup> Bristol Myers Squibb. Final Clinical Study Report for Study CA2099ER: Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib versus Sunitinib in Participants with Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. 2020

<b>North America</b>	NR	NR	154 (28)	153 (28)	104 (24.1)	103 (24)	195 (35)	187 (34)		
<b>Asia-Pacific</b>	NR	NR			-	-	188 (34)	179 (32)		
<b>Latin-America</b>	NR	NR			-	-	-			
<b>Other</b>	165 (51.1)	167 (50.9)	195 (35)	194 (36)	222 (51.4)	222 (51.7)	21 (4)	30 (6)		
<b>Missing</b>	NR	NR			-	-	-			
<b>Number of sites with lesions, n (%)</b>										
<b>&gt;=2</b>	259 (80.1)	256 (78.0)	427 (78)	427 (78)	315 (72.9)	331 (77.2)	439 (79)	444 (81)	237 (82)	125 (86)
<b>1</b>	63 (19.5)	69 (21.0)	123 (22)	118 (22)	114 (26.4)	96 (22.4)	117 (21)	108 (20)	53 (18)	20 (14)
<b>Missing</b>	1 (<0.01)	3 (0.01)	-	1 (0.01)	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (<1)	0 (0)	-	
<b>Karnofsky performance status, n (%)</b>										
<b>100</b>	147 (45.5)	129 (39.9)	Not reported	Not provided			416 (75)	1423 (76)	Not provided	
<b>90</b>	110 (34.1)	112 (34.1)								
<b>80</b>	52 (16.1)	67 (20.4)					141 (25)	130 (24)		
<b>70</b>	14 (4.3)	18 (5.5)								
<b>&lt;70</b>	NR	NR					-			
<b>Missing</b>	0	2 (0.6)								
<b>ECOG Performance Status, n (%)</b>										
<b>0</b>	Not provided		Not provided		Not provided		Not provided		123 (42)	60 (41)
<b>1</b>									167 (58)	85 (59)
<b>2</b>									0 (0)	0 (0)
<b>MSKCC prognostic risk category, n (%)</b>										
<b>Favorable</b>	Not provided		Not provided		Not provided		151 (27)	152 (27)	113 (39)	57 (39)
<b>Intermediate</b>							322 (58)	328 (59)	159 (55)	77 (53)

Poor							67 (12)	52 (9)	9 (3)	5 (3)
Missing							17 (3)	21 (4)	9 (3)	6 (4)
<b>IMDC prognostic risk category, n (%)</b>										
Favorable	74 (22.9)	73 (22.3)	125 (23)	124 (23)	138 (31.9)	131 (30.5)	142 (25)	137 (25)	MSKCC prognostic risk category was applied instead	
Intermediate	189 (58.5)	186 (56.7)	334 (61)	333 (61)	238 (55.1)	246 (57.3)	299 (54)	308 (56)		
Poor	60 (18.6)	68 (20.7)	91 (17)	89 (16)	56 (13)	52 (12.1)	106 (19)	94 (17)		
Missing	0	1 (0.3)	-	-	-	-	10 (2)	14 (3)		
<b>Prior nephrectomy, n (%)</b>										
Yes	222 (68.7)	233 (71)	453 (82)	437 (80)	357 (82.6)	358 (83.4)	458 (82)	465 (84)	258 (89)	127 (88)
No	101 (31.3)	95 (29)	Not reported		-	-	99 (18)	88 (16)	32 (11)	18 (12)
Missing	0	0			-	-				
<b>Prior radiotherapy, n (%)</b>										
Yes	46 (14.2)	45 (13.7)	63 (11)	70 (13)	41 (9.5)	40 (9.3)	46 (8)	42 (8)	Not reported	
No	277 (85.8)	283 (86.3)	Not reported		-	-	511 (92)	511 (92)		
Missing	0	0			-	-				
<b>PDL1 status, n (%)</b>										
>= 1%	81 (25.1)	81 (27.4)	113/499 (23)	127/503 (25)	243/410 (59.3)	254/412 (61.7)	Not reported		Not reported	
<1%	232 (71.8)	240 (73.2)	386/499 (77)	376/503 (75)	167/410 (40.7)	158/412 (38.3)				
Not reported	10 (3.1)	7 (2.1)	-	-	-	-				
<b>Sites of metastasis, n (%)</b>										
lung	238 (73.7)	249 (75.9)	381 (69)	373 (68)	312 (72.2)	309 (72.0)	424 (76)	425 (77)	214 (74)	106 (73)

<b>lymph node</b>	130 ( 40.2)	131 ( 39.9)	246 (45)	268 (49)	199 (46.1)	197 (45.9)	223 (40)	247 (45)	157 (54)	86 (59)
<b>bone</b>	78 ( 24.1)	72 ( 22.0)	112 (20)	119 (22)	103 (23.8)	103 (24.0)	110 (20)	85 (15)	81 (28)	38 (26)
<b>liver</b>	73 ( 22.6)	53 ( 16.2)	99 (18)	107 (20)	66 (15.3)	71 (16.6)	86 (15)	110 (20)	75 (26)	32 (22)
<b>adrenal gland</b>	36 ( 11.1)	36 ( 11.0)	Not reported		67 (15.5)	76 (17.7)	Not reported		Not reported	
<b>Stage at the initial diagnosis</b>										
<b>Stage IV</b>	167 ( 51.7)	167 ( 51.7)	Not reported		104 (24.1)	93 (21.7)	Not reported		Not reported	
<b>Non stage IV</b>	150 ( 46.4)	148 ( 45.1)			281 (50.6)	201 (46.9)				
<b>missing</b>	6 ( 1.9)	7 (2.1)			47 (10.9)	47 (11.0)				
<b>Sarcomatoid feature</b>										
<b>yes</b>	34 ( 10.5)	41 ( 12.5)	Not reported		51 (11.8)	54 (12.6)	Not reported		Not reported	
<b>no</b>	279 ( 86.4)	278 ( 84.8)			234 (54.2)	239 (55.7)				
<b>Unknown</b>	10 (3.1)	9 ( 2.7)			147 (34)	136 (31.7)				

## Méthode d'estimation de l'efficacité

### Hypothèse des risques proportionnels dans les études retenues

L'hypothèse de proportionnalité des risques est testée pour chaque étude incluse dans la NMA, à partir du test de Schoenfeld (p et inspection visuelle) ainsi que des courbes log-cumulées (log-cumulative plot). Le travail a été réalisé pour chaque population simulée. Les résultats sont présentés ci-après.

Tableau 12. Conclusion sur les hypothèses de proportionnalité des risques pour les études cliniques de la NMA – Population totale

Etude	Traitements	Critère d'efficacité	Test de Schoenfeld (p)	Test de Schoenfeld (inspection visuelle)	Log cumulative plot	Conclusion finale sur hypothèse risques proportionnels
CheckMate 9ER	Cabo+nivo vs. Sunitinib	SG				Oui
		SSP				Oui
CheckMate 214	Nivolumab + ipilimumab vs. Sunitinib	SG			Non	Non
		SSP	Non	Non	Non	Non
COMPARZ	Pazopanib vs. Sunitinib	SG				Oui
		SSP		Non	Non	Non
KEYNOTE-426	Pembrolizumab + axitinib vs. Sunitinib	SG		Non	Non	Non
		SSP				Oui
VEG105192	Pazopanib vs. placebo	SG	NA	NA	NA	NA
		SSP				Oui

On constate que l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas vérifiée pour toutes les études cliniques incluses dans la NMA en population totale, selon la SSP et la SG.

### Méthodologie de la NMA

Comme l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas vérifiée pour toutes les études cliniques incluses dans la NMA et pour toutes les populations simulées, une méthode alternative ne dépendant pas de cette hypothèse a été menée. Cette méthode alternative est basée sur l'utilisation des courbes paramétriques, comme précédemment publiée par Ouwens et al.. Cette méthode est détaillée par la suite.

Tableau 13. Résumé des méthodes de NMA selon la population d'analyse

Population	Méthode de NMA	
	SG	SSP
Population totale (analyse de référence)	Méthode de Ouwens pour tous les traitements	Méthode de Ouwens pour tous les traitements
Favorable	Méthode des HR pour tous les traitements	Méthode des HR pour tous les traitements sauf pazopanib Pazopanib : hypothèse d'équivalence d'efficacité avec sunitinib

<b>Intermédiaire/défavorable</b>	Méthode de Ouwens pour tous les traitements sauf pazopanib	Méthode de Ouwens pour tous les traitements sauf pazopanib
	Pazopanib : hypothèse d'équivalence d'efficacité avec sunitinib	Pazopanib : hypothèse d'équivalence d'efficacité avec sunitinib

### Données intégrées dans le modèle

Pour rappel, le choix des lois paramétriques retenues pour la méthode de Ouwens, et pour la courbe de référence de la méthode des HR s'est basé sur :

- Les critères d'ajustement statistiques (critère DIC pour la méthode de Ouwens, AIC pour la courbe de référence de la méthode des HR) ;
- La plausibilité clinique des courbes selon les experts cliniciens ;
- La validité externe des courbes au regard des données publiées.

Le taux de mortalité de la population générale a été considéré afin que le risque de décès modélisé ne puisse pas être inférieur à celui de la population générale.

### Survie globale

Les courbes de SG de chaque traitement, issues de la NMA en population totale (méthode de Ouwens), sont présentées pour chaque loi paramétrique testée dans les figures suivantes :

Figure 7. Extrapolation de la survie globale – Population totale (Ouwens) – Loi Log-normale

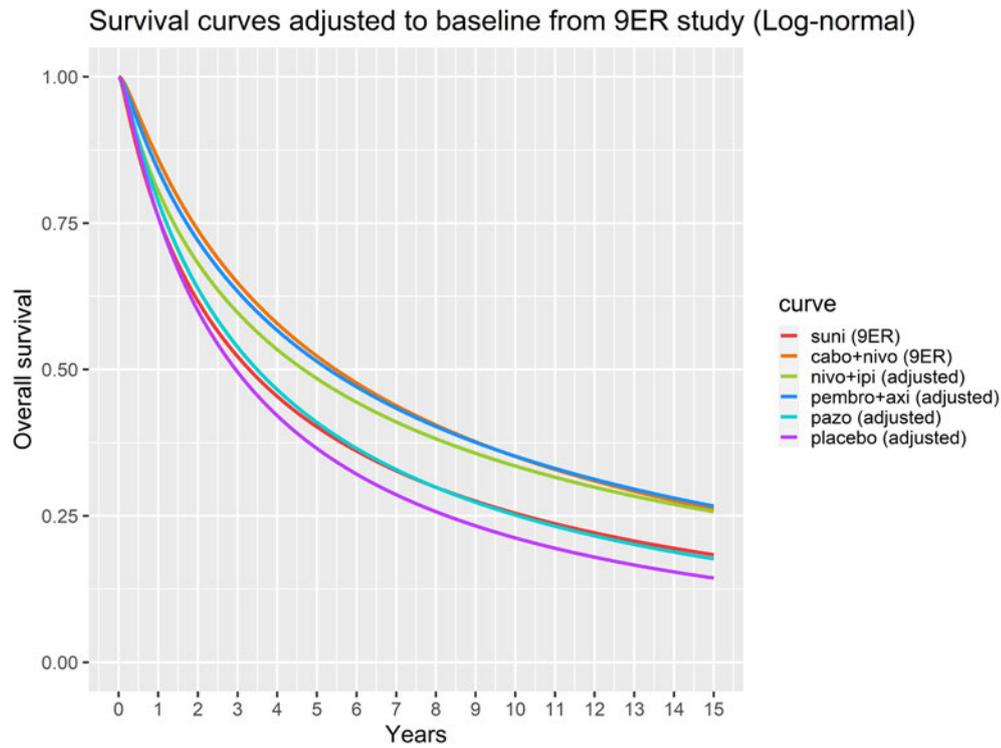


Figure 8. Extrapolation de la survie globale – Population totale (Ouwens) – Loi Log-logistic

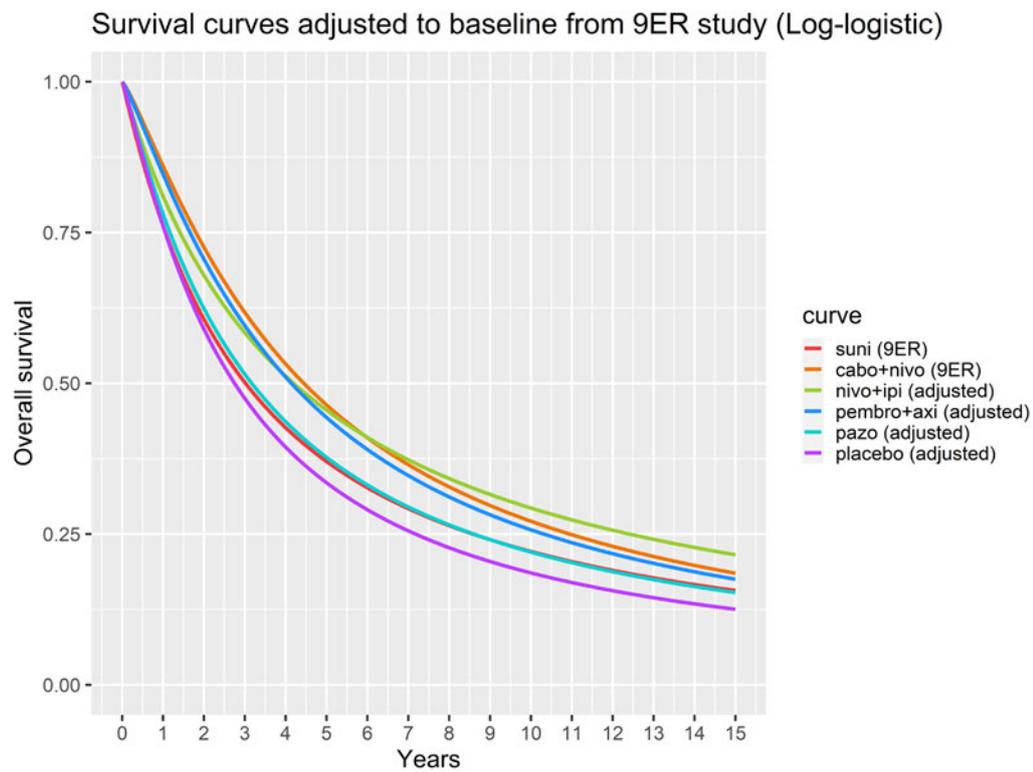


Figure 9. Extrapolation de la survie globale – Population totale (Ouwens) – Loi de Weibull

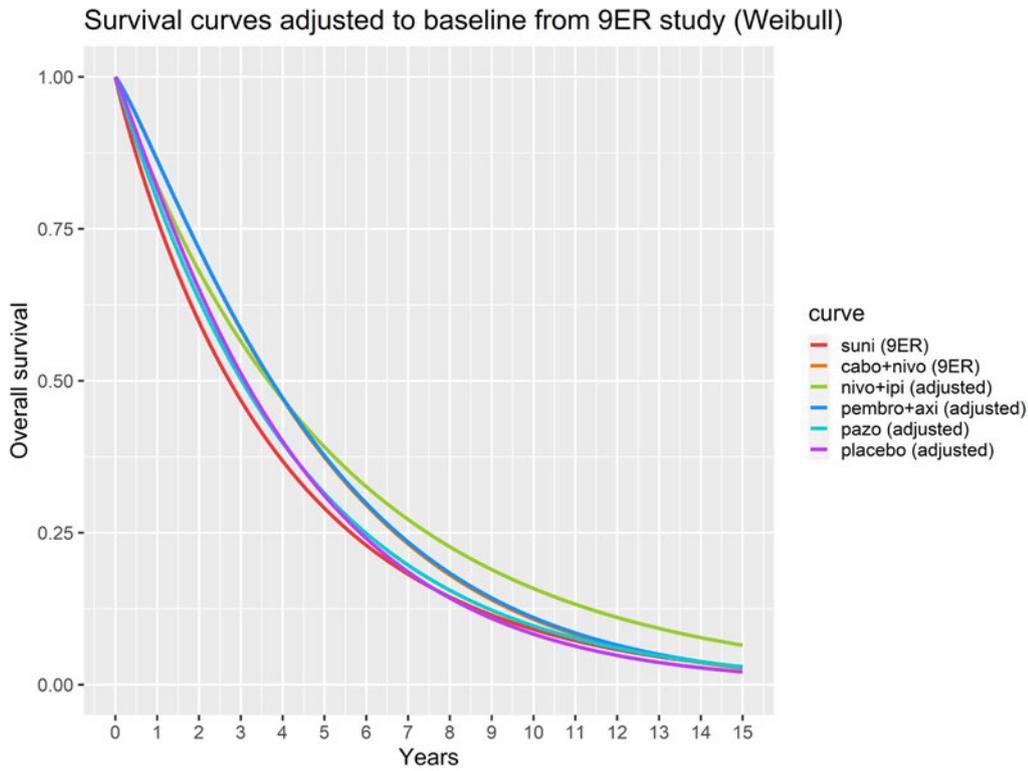


Figure 10. Extrapolation de la survie globale – Population totale (Ouwens) – Loi de Gompertz

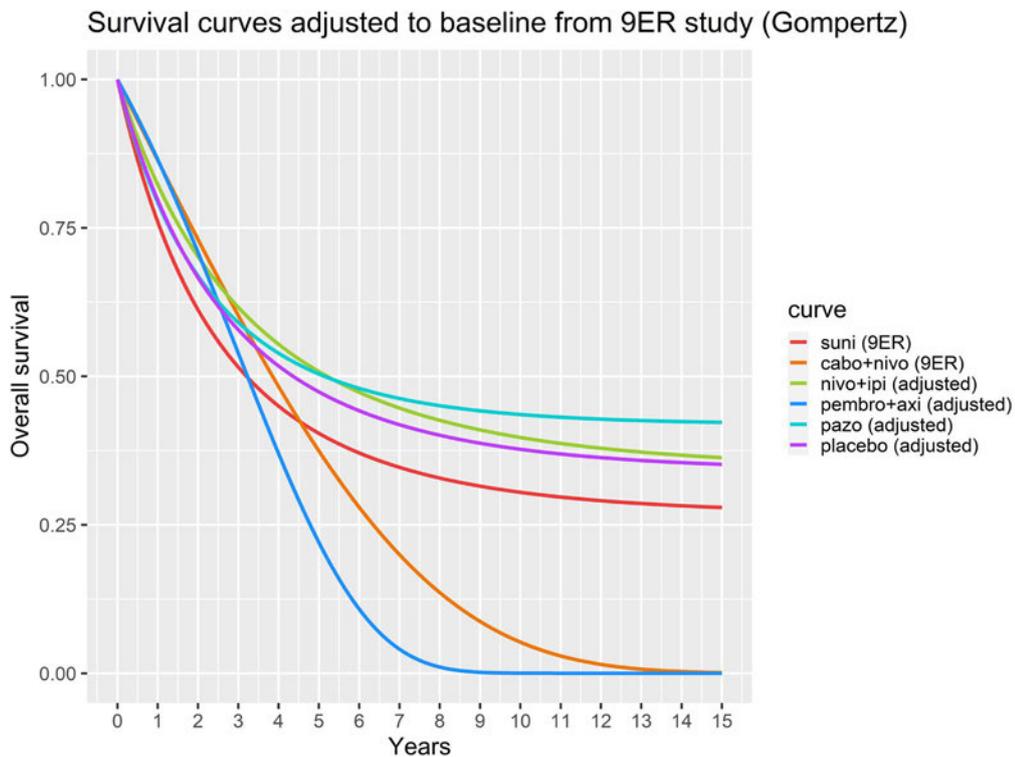


Figure 11. Extrapolation de la survie globale – Population totale (Ouwens) – Loi Exponentielle

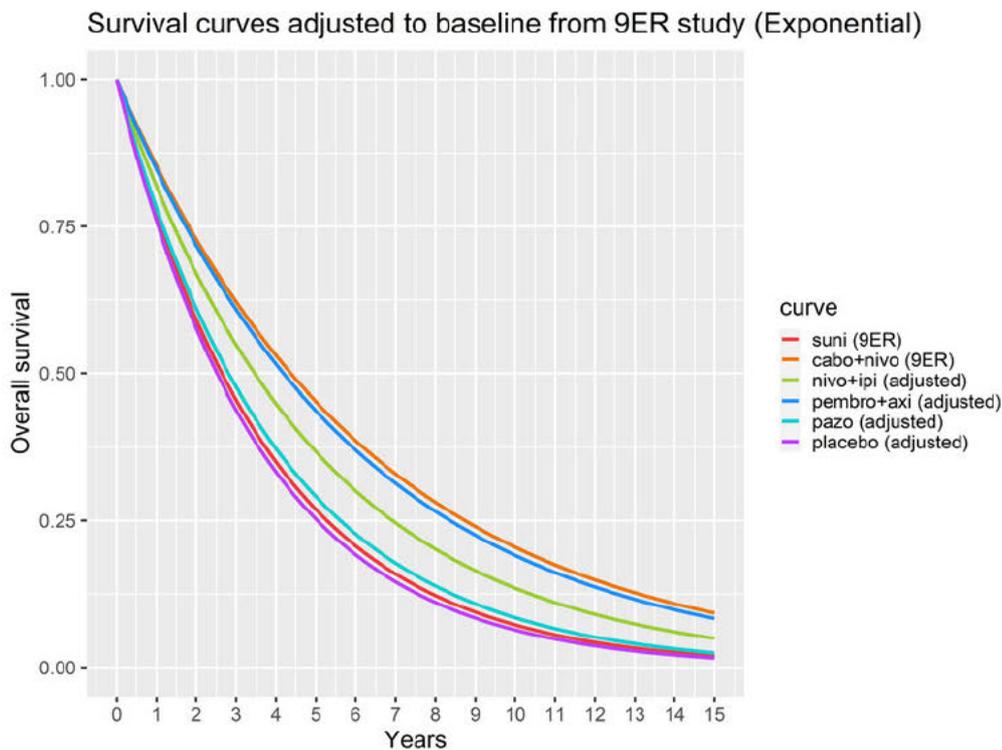


Tableau 14 : DIC pour l'extrapolation de la survie globale – Population totale (Ouwens)

Loi paramétrique	DIC
Log-normale	3964,25
Log-logistic	4003,61
Weibull	4050,19
Gompertz	4065,22
Exponentielle	4074,41

En analyse de référence, la loi Log Normale est retenue. Il s'agit de la loi au meilleur ajustement statistique, validé par un expert clinicien, et qui est la plus cohérente avec les données de validité externe pour tous les traitements.

### Survie sans progression

Les courbes de SSP de chaque traitement, issues de la NMA en population totale (méthode de Ouwens), sont présentées pour chaque loi paramétrique testée dans les figures suivantes :

Figure 12. Extrapolation de la survie sans progression – Population totale (Ouwens) – Loi Log-normale

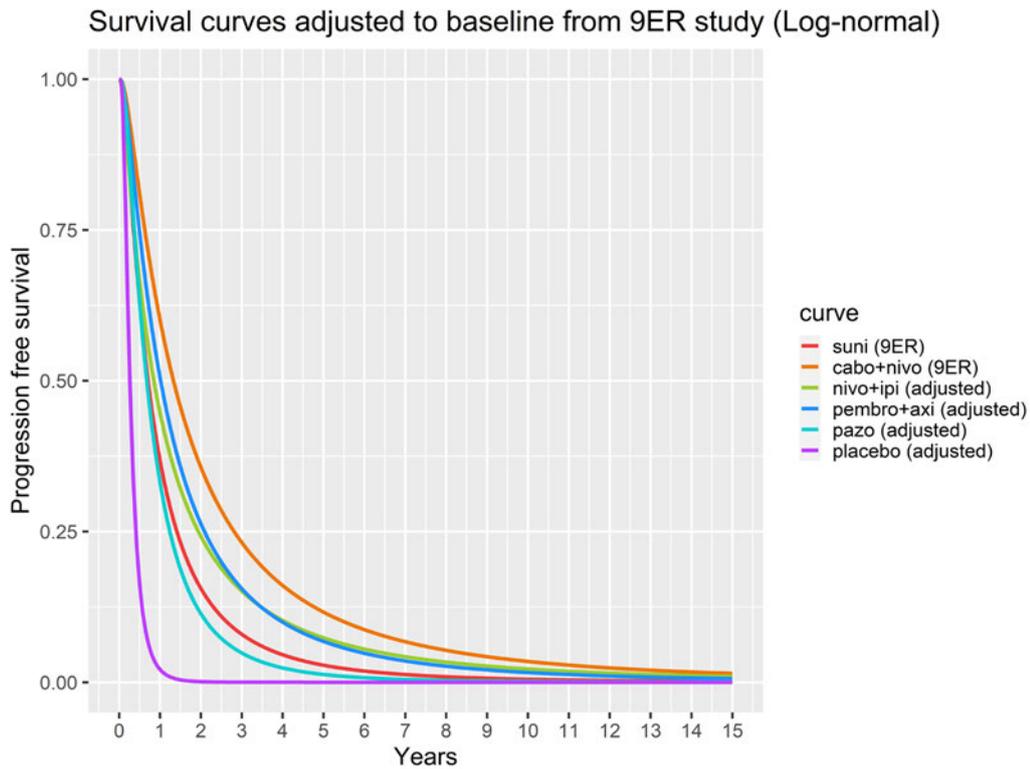


Figure 13. Extrapolation de la survie sans progression – Population totale (Ouwens) – Loi Log-logistic

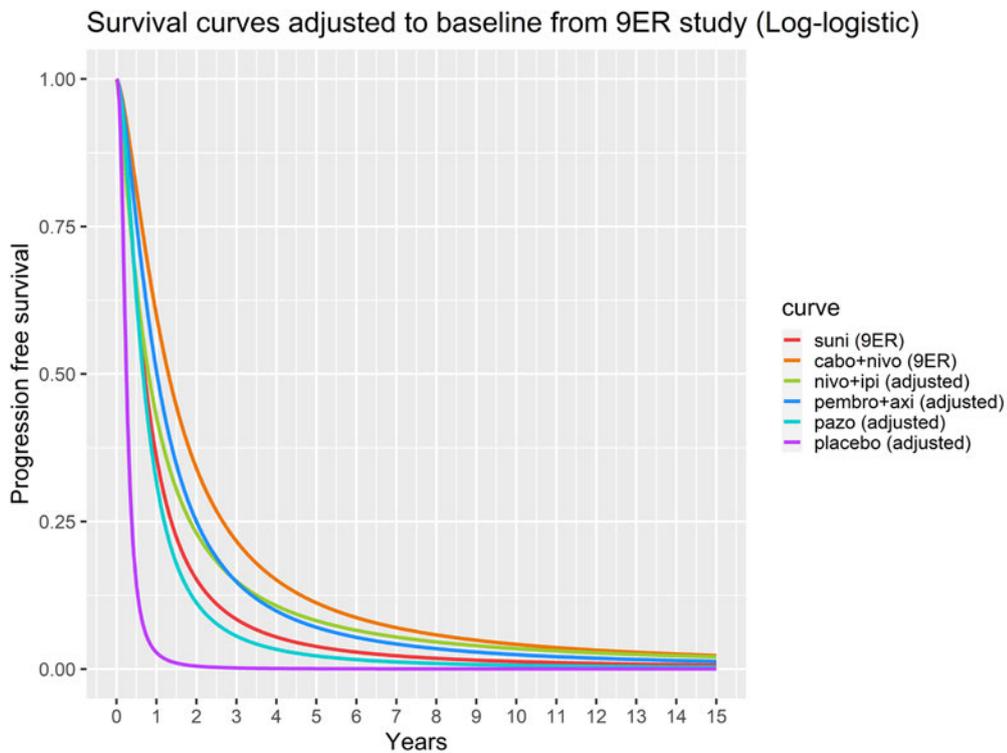


Figure 14. Extrapolation de la survie sans progression – Population totale (Ouwens) – Loi de Gompertz

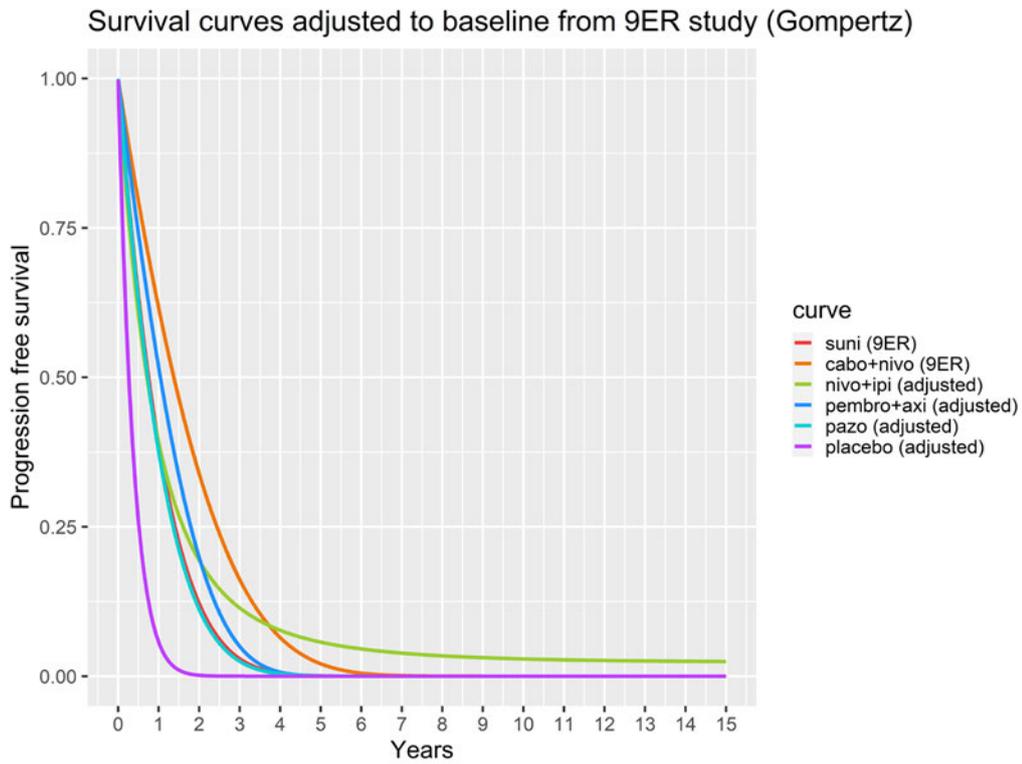


Figure 15. Extrapolation de la survie sans progression – Population totale (Ouwens) – Loi de Weibull

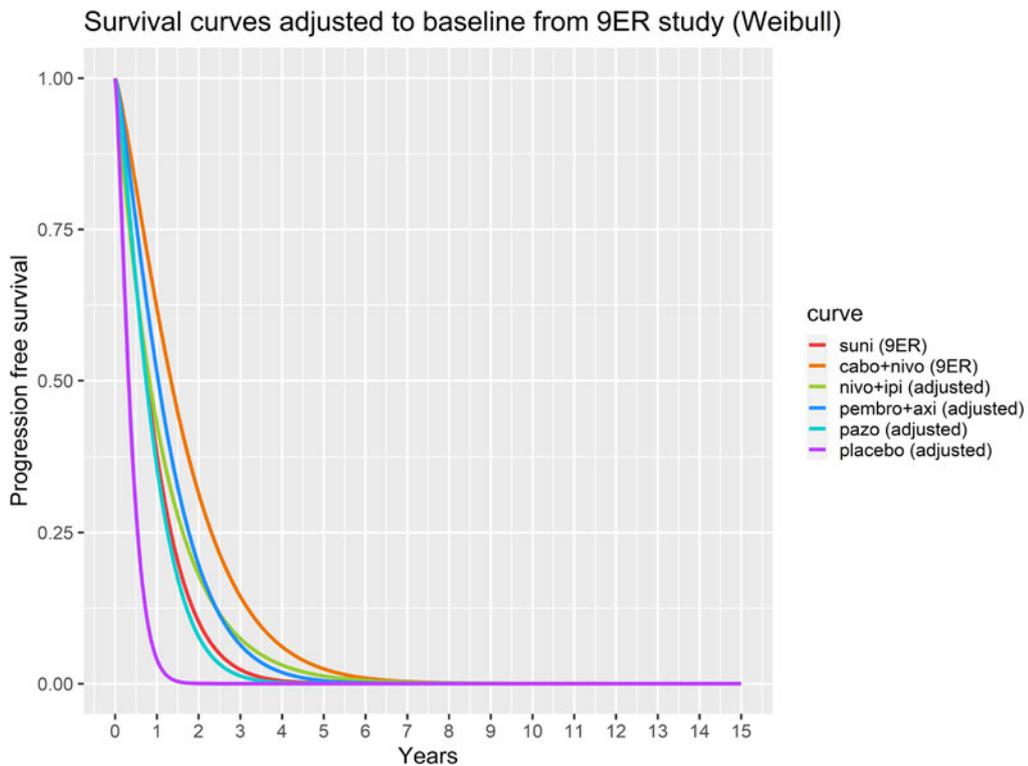


Figure 16. Extrapolation de la survie sans progression – Population totale (Ouwens) – Loi Exponentielle

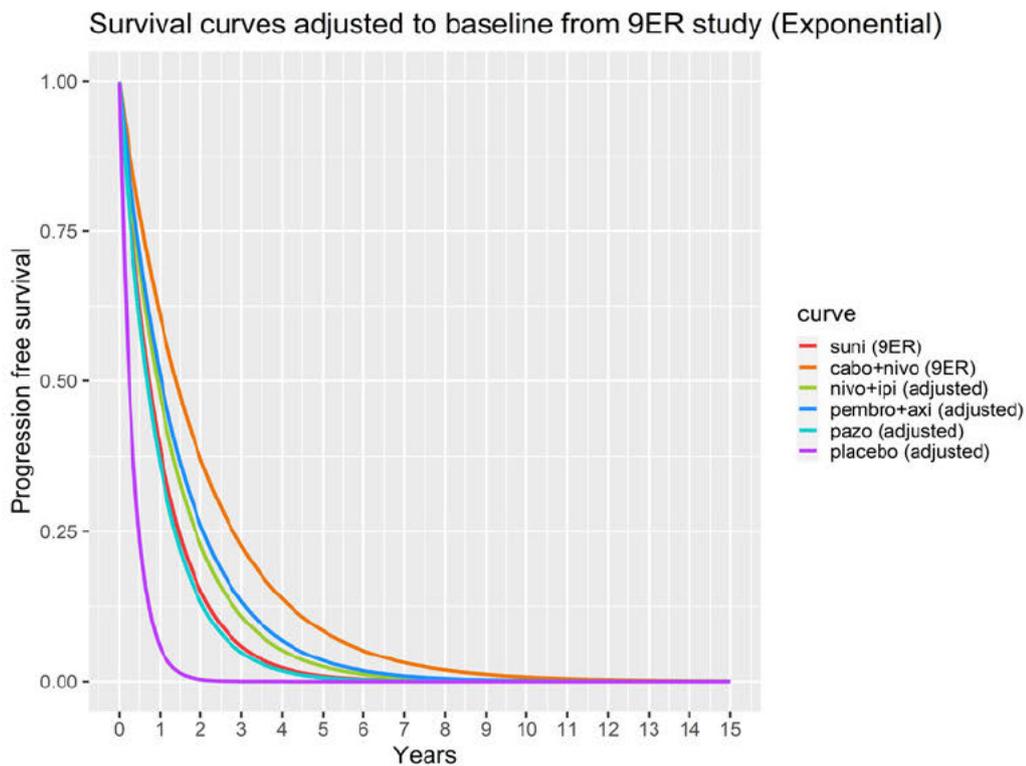


Tableau 15 : DIC pour l'extrapolation de la survie sans progression – Population totale (Ouwens)

Loi paramétrique	DIC
Log-normale	5577,62
Log-logistic	5681,49
Gompertz	5816,87
Weibull	5865,27
Exponentielle	5937,53

En analyse de référence, la loi Log Normale est retenue. Il s'agit de la loi au meilleur ajustement statistique, validé par le deuxième expert clinicien, et qui est la plus cohérente avec les données de validité externe car elle sous-estimerait le moins les données observées à long terme.

Tableau 16. Résumé des méthodes de comparaison indirecte et d'extrapolation pour les analyses en sous-populations.

Population		Méthode	Analyse de référence
Pronostic favorable	SG	Méthode des HR	
		Courbe de référence : sunitinib (extrapolation indépendante)	Loi Log Logistic
		HR pour les autres traitements	HR issus de la NMA
	SSP	Méthode des HR	

		Courbe de référence : sunitinib (extrapolation indépendante)	Loi Exponentielle
		HR pour les autres traitements	HR issus de la NMA
		Pazopanib : Hypothèse d'équivalence avec sunitinib	Equivalence avec sunitinib
Pronostic intermédiaire /défavorable	SG	Méthode de Ouwens pour tous les traitements sauf pazopanib	Loi Log Normale
		Hypothèse d'équivalence pour pazopanib	Equivalence avec sunitinib
	SSP	Méthode de Ouwens pour tous les traitements sauf pazopanib	Loi Log Normale
		Hypothèse d'équivalence pour pazopanib	Equivalence avec sunitinib

### 4.2.3. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Tableau 17. Fréquences des événements indésirables (EI) liés au traitement de grades 3/4 en 1ère ligne (EI apparus chez ≥5% des patients dans au moins l'un des bras de traitements parmi tous les traitements de 1ère ligne inclus dans le modèle)

EI % (effectif)	CABOMETYX + nivolumab (N=320)	Sunitinib (N=320)	Pembrolizumab + axitinib* (N=429)	Pazopanib (N=586)	Nivolumab + ipilimumab (N=547)
Augmentation ALAT	4,7% (15)	0,6% (2)	12,1% (52)	5,5% (32)	NR
Augmentation ASAT	3,1% (10)	0,6% (2)	6,8% (29)	3,4% (20)	NR
Augmentation lipase	5,3% (17)	4,7% (15)	NR	0,9% (5)	10,2% (56)
Diarrhée	5,6% (18)	4,4% (14)	7,2% (31)	3,6% (21)	3,8% (21)
Hypertension	10,9% (35)	12,2% (39)	21,2% (91)	5,8% (34)	0,7% (4)
Hyponatrémie	6,9% (22)	4,4% (14)	NR	NR	NR
Hypophosphatémie	5,3% (17)	0,9% (3)	NR	0,3% (2)	NR
Syndrome d'érythrocytose	7,5% (24)	7,5% (24)	5,1% (22)	1,2% (7)	0%
Source	Etude CheckMate 9ER, table 8.5-2		Etude Keynote 426, Supplementary Appendix table S3 (22)	EPAR pazopanib, table 28 (38)	Etude CheckMate 214, table 3 (21,39)
Cause des EI	Liés au traitement		Liés au traitement	Liés au traitement	Liés au traitement

ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; NR : Non reporté (hypothèse : 0% dans le modèle)

Tableau 18 : Durées des traitements de 2ème ligne

Traitements de 2ème ligne	Durée moyenne (mois)
Nivolumab	7,93

<b>CABOMETYX</b>	12,12
<b>Sunitinib</b>	10,68
<b>Pazopanib</b>	10,68
<b>Axitinib</b>	11,83

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

Tableau 19. Valeurs moyennes d'utilité issues de l'étude CheckMate 9ER par bras de traitement et état de santé en population totale (matrice de pondération française, modèle mixte)

	<b>CABOMETYX + nivolumab</b>	<b>Sunitinib</b>	<b>Total</b>
<b>Survie pré-progression</b> Moyenne (écart type)	0,79 (0,25)	0,76 (0,27)	0,7799 (0,264)
<b>Survie post-progression</b> Moyenne (écart type)	0,76 (0,25)	0,72 (0,29)	0,7532 (0,279)

Tableau 20. Valeurs moyennes d'utilité issues de l'étude CheckMate 9ER par bras de traitement et état de santé dans les sous-populations (matrice de pondération française, modèle mixte)

	<b>CABOMETYX + nivolumab</b>	<b>Sunitinib</b>	<b>Total</b>
<b>FAVORABLE</b>			
<b>Survie pré-progression</b> Moyenne (écart type)	0,8 (0,24)	0,79 (0,24)	0,8 (0,24)
<b>Survie post-progression</b> Moyenne (écart type)	0,73 (0,22)	0,83 (0,19)	0,75 (0,22)
<b>INTERMEDIAIRE/DEFAVORABLE</b>			
<b>Survie pré-progression</b> Moyenne (écart type)	0,78 (0,26)	0,77 (0,26)	0,77 (0,26)
<b>Survie post-progression</b> Moyenne (écart type)	0,74 (0,28)	0,7 (0,3)	0,75 (0,27)

Les valeurs d'utilités par état de santé, brutes et issues du modèle mixte à mesures répétées sont présentées dans le tableau ci-dessus.

Tableau 21 : Valeurs d'utilités brutes et ajustées par le modèle mixte à mesures répétées

<b>Etat de santé</b>	<b>Valeurs d'utilité brutes</b>	<b>Valeurs d'utilités après ajustement</b>
<b>SSP</b>	0,7831	0,7799
<b>SPP</b>	0,7609	0,7532

L'étude CheckMate 9ER a également permis d'estimer la désutilité liée aux EI. Dans l'étude, une utilité EQ-5D a été considérée comme associée à un EI si la mesure de l'utilité s'est déroulée pendant une période au cours de laquelle un EI est survenu. Si la mesure de l'utilité a été effectuée lorsqu'aucun EI n'est apparu, l'utilité était définie comme une utilité non liée aux EI. La désutilité liée à l'EI est définie

par la moyenne des utilités liées aux EI dont est soustraite la moyenne des utilités non liées aux EI. Les désutilités par EI sont présentées dans le Tableau 22.

La désutilité moyenne tout EI confondu est de -0,07.

Tableau 22. Désutilités par événements indésirables

EI	Désutilité
Désutilité moyenne	- 0,07
Augmentation ALAT	0,03
Augmentation ASAT	0,06
Augmentation lipase	0
Diarrhée	-0,07
Hypertension	-0,01
Hyponatrémie	-0,08
Hypophosphatémie	0,03
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	-0,17

## 4.4. Mesure et valorisation des coûts

Tableau 23 Coûts unitaires et sources de données

Ressource	Coût unitaire Coût par mois	Sources
Coûts d'acquisition et d'administration des traitements		
Traitements en 1 <sup>re</sup> ligne		
<b>cabozantinib + nivolumab</b>	Cabozantinib : Acquisition : 142,09 €/administration, 4 324,70 €/mois Administration : / 0 €	CheckMate 9ER Acquisition : BdM_IT avec pris en compte des honoraires de dispensation en ville pour cabozantinib.
	Nivolumab : Acquisition : 2 300,90 € par administration, 5 002,30 €/mois Administration : 518,46€/administration, 1 036,92€/cycle	Intensité de dose relative : 88% pour cabozantinib et 92,7% pour nivolumab (CheckMate 9ER)
<b>Pembrolizumab + axitinib</b>	Pembrolizumab : Acquisition : 4 478,79 € par administration, 6 491,44€/mois Administration : 518,46€/administration/mois	RCP et BdM_IT avec prise en compte des honoraires de dispensation en ville pour axitinib Intensité de dose : Keynote-426
	Axitinib :	

	Acquisition : 54,72€ par administration, 3 330,95€/mois Administration : / 0 €	
<b>Sunitinib</b>	Acquisition : 131,13 €/administration, 2 660,75 €/mois Administration : / 0€	CheckMate 9ER et BdM_IT avec prise en compte des honoraires de dispensation en ville Intensité de dose : CheckMate 9ER
<b>Pazopanib</b>	Acquisition : 73,93 €/administration, 2 250,23 €/mois Administration : / 0€	RCP et avis NICE BdM_IT avec pris en compte des honoraires de dispensation en ville
<b>Nivolumab + ipilimumab</b>	Nivolumab : Acquisition : 2 099,08 €/administration, 8 396,31€/phase initiale, 4 563,52€/mois en phase de maintenance Ipilumab : Acquisition : 4 958,02€/administration, 19 832,07€/phase initiale. Administration : 518,46€/administration	RCP et ENCC 2018 Intensité de dose : Hypothèse d'égalité avec l'intensité de dose de pembrolizumab
<b>Traitements en 2ème ligne</b>		
<b>cabozantinib</b>	4 916,63 €/mois	RCP et BdM_IT
<b>Nivolumab</b>	6 427,81 €/mois	
<b>Axitinib</b>	3 513,66 €/mois	
<b>Sunitinib</b>	3 185,98 €/mois	
<b>Pazopanib</b>	2 653,48 €/mois	
<b>Coûts de suivi</b>		
<b>Coût de suivi en pré-progression</b>	545 € par mois	Etude Maroun et al. 2017
<b>Coût de suivi en post-progression</b>	531 € par mois	
<b>Coûts liés aux EI</b>		
<b>cabozantinib + nivolumab</b>	1 362,43 € le 1 <sup>er</sup> cycle	CheckMate 9ER
<b>Pembrolizumab + axitinib</b>	1 243,06 € le 1 <sup>er</sup> cycle	Keynote 426
<b>Sunitinib</b>	885,17 € le 1 <sup>er</sup> cycle	CheckMate 9ER
<b>Pazopanib</b>	485,63 € le 1 <sup>er</sup> cycle	EPAR
<b>Nivolumab + ipilimumab</b>	285,58 € le 1 <sup>er</sup> cycle	CheckMate 214

Coûts de transports		
Transports sanitaires	108,43 € aller-retour appliqué à chaque hospitalisation (administration IV), aux EI + soins palliatifs (aller uniquement)	Rapport de l'IGAS
Coûts de fin de vie		
Soins palliatifs	4 916,57 €	66% de patients qui décèdent en soins palliatif (étude de Maroun et al.) ENCC 2018 (MCO et SSR)

## 4.5. Validation

Tableau 24. Validité interne des courbes de CABOMETYX + nivolumab – Population totale

	Modélisée en analyse de référence	Etude CheckMate 9ER Suivi médian : 18,1 mois
SSP médiane	16,1 mois	16,59 mois
% 9 mois	69 %	68,3%
SG médiane	66,1 mois	Non atteinte
% 9 mois	89%	89,9%

Tableau 25. Validité interne des courbes de sunitinib – Population totale

	Modélisée en analyse de référence	Etude Check-Mate 9ER Suivi médian : 18,1 mois	Etude Check-Mate 214 (31) Suivi médian : 39,3 mois	Etude Keynote-426 (32) Suivi médian : 16,6 mois	Etude COMPARZ (33,34) Suivi médian : NA
SSP médiane	8,5 mois	8,3 mois	12,3 mois	11,1 mois	9,5 mois
% 8 mois	52%	9 mois : 47,8%	60%	60%	61%
% 12 mois	36%	NA	50%	47,7%	42,5%
% 18 mois	23%	NA	43%	39%	32%
% 30 mois	11%	NA	26%	NA	18%
% 42 mois	6%	NA	20%	NA	NA
SG médiane	39,1 mois	Non atteinte	38,4 mois	Non atteinte	29,1 mois
% 8 mois	83%	9 mois : 80,5%	85%	85%	82%
% 12 mois	76%	NA	79%	78,8%	72%
% 18 mois	68%	NA	67%	71%	63%
% 30 mois	56%	NA	56%	NA	49%
% 42 mois	48%	NA	47%	NA	38%

Tableau 26. Validité interne des courbes de pembrolizumab + axitinib – Population totale

	Modélisée en analyse de référence	Etude Keynote-426 (32) Suivi médian : 16,6 mois
<b>SSP médiane</b>	12,2 mois	17,1 mois
<b>% 12 mois</b>	50%	60,1%
<b>% 18 mois</b>	35%	49%
<b>SG médiane</b>	63,2 mois	Non atteinte
<b>% 12 mois</b>	84%	89,5%
<b>% 18 mois</b>	77%	81%

Tableau 27. Validité interne des courbes de nivolumab + ipilimumab – Population totale

	Modélisée en analyse de référence	Etude CheckMate 214 (31) Suivi médian : 39,3 mois
<b>SSP médiane</b>	10,1 mois	12,4 mois
<b>% 18 mois</b>	32%	43%
<b>% 30 mois</b>	19%	35%
<b>% 42 mois</b>	12%	32%
<b>SG médiane</b>	57,1 mois	Non atteinte
<b>% 18 mois</b>	74%	77%
<b>% 30 mois</b>	64%	64%
<b>% 42 mois</b>	56%	56%

Tableau 28. Validité interne des courbes de pazopanib – Population totale

	Modélisée en analyse de référence	Etude COMPARZ Suivi médian : NA
<b>SSP médiane</b>	8,1 mois	8,4 mois
<b>% 12 mois</b>	33%	39%
<b>% 18 mois</b>	18%	23%
<b>% 30 mois</b>	7%	18%
<b>SG médiane</b>	42,2 mois	28,3 mois
<b>% 12 mois</b>	78%	77%
<b>% 18 mois</b>	70%	65%
<b>% 30 mois</b>	58%	49%

## Validité externe

Tableau 29. Sources retenues pour conduire la validité externe du modèle

Source	Description	Bras de traitement utilisé pour la validité	Suivi médian	% pronostic
<b>Etudes cliniques</b>				
<b>CheckMate 9ER (données internes)</b>	Etude clinique de phase III ayant comparé cabozantinib + nivolumab au sunitinib en 1ère ligne dans le CCR avancé à cellules claires	Cabozantinib + nivolumab Sunitinib	23,5 mois	F : 22% I : 58% D : 20%
<b>Keynote 426 (22,45)</b>	Etude clinique de phase III ayant comparé pembrolizumab + axitinib au sunitinib en 1ère ligne dans le CCR avancé à cellules claires	Sunitinib N = 429	30,6 mois	F : 31% I : 57% D : 12%
<b>CheckMate 214 (21,31,39,44)</b>	Etude clinique de phase III ayant comparé nivolumab + ipilimumab au sunitinib en 1ère ligne dans le CCR avancé à cellules claires (pronostic intermédiaire/défavorable, résultats disponibles dans la population totale)	Sunitinib N = 546	55 mois	F : 23% I : 61% D : 16%
<b>JAVELIN Renal 101 (23)</b>	Etude clinique de phase III ayant comparé avelumab + axitinib au sunitinib en 1ère ligne dans le CCR avancé à cellules claires	Sunitinib N = 444	8,6 mois (SSP) 11,5 mois (SG)	F : 21,6% I : 62,2% D : 16,0%
<b>Motzer et al. 2007 (71) et 2009 (100)</b>	Etude clinique de phase III ayant comparé sunitinib à l'interféron alpha en 1ère ligne dans le CCR avancé à cellules claires	Sunitinib N = 375	NR	F : 38% I : 56% D : 6%
<b>IMmotion 151 (101)</b>	Etude clinique de phase III ayant comparé atezolizumab + bevacizumab au sunitinib en 1ère ligne dans le CCR avancé à cellules claires ou sarcomatoïdes	Sunitinib N = 461	15 mois (SSP) 24 mois (SG)	F : 20% I : 69% D : 12%
<b>Etude de vie réelle en France</b>				
<b>Etude APOLON 2020 (63)</b>	Cohorte prospective non interventionnelle et multicentrique en France chez des patients atteints de CCR métastatiques, naïfs à la thérapie anti-VEGF, qui ont initié un traitement de 1ère ligne par pazopanib	Pazopanib N=218	NA	F : 24,6% I : 52,9% D : 20,7%
<b>Etude SANTORIN 2017 (46)</b>	Cohorte multicentrique observationnelle en France incluant 378 patients atteints d'un CCR avancé ayant commencé un traitement par sunitinib en 1ère ligne	Sunitinib N=302	NA	NR

<b>Etude Maroun et al. 2017 (47)</b>	Cohorte rétrospective à partir du SNIIRAM Ile de France, 73% des patients étaient traités par sunitinib en 1ère ligne	N=327 (73% sunitinib)	13,4 mois	NR
<b>Etude Thiery-Vuillemin (62)</b>	Etude rétrospective sur tous les patients ayant un CCR confirmé et débutant une 1ère ligne de traitement métastatique en France, les patients ont reçu dans plus de 80% des cas des traitements anti-angiogénique (sunitinib, sorafénib, bevacizumab, axitinib ou pazopanib)	N=224 (80% sunitinib, sorafénib, bevacizumab, axitinib ou pazopanib)	NA	F : 11,6% I : 63,0% D : 25,4%

F : favorable, I : intermédiaire : D : défavorable

Tableau 30. Validité externe des courbes du sunitinib - Population totale

	Modélisée			Etudes cliniques						Etudes de vie réelle en France			
	Référence	Analyses de sensibilité		Check-Mate 9ER	Keynote 426	Check-Mate 214	JAVELI N Renal 101	Motzer 2007/2009	IMmotion 151	APOLON	SANTO-RIN	Maroun et al. (sunitinib)	Thiery-Vuillemin
<b>SSP</b>	Log Normale	Exponentielle	Log Logistic										
<b>Médiane</b>	8,6 mois	8,8 mois	8,5 mois	8,31 mois	11,1 mois	12,3 mois	8,4 mois	11 mois	8,4 mois	11,3 mois	8,4 mois	8,7 mois	
<b>8 mois</b>	52%	53%	52%		62,0%	60,0%	51,0%	70%	51%	62,9%			
<b>12 mois</b>	36,8%	38,8%	35%	36,6%	47,7%	50,0%	41,0%		41%				
<b>24 mois</b>	15,6%	15,1%	15%	17,8%	26,5%	33,3%					16,4%	15%	
<b>36 mois</b>	8%	6%	8%				24,0%						
<b>48 mois</b>	5%	2%	5%				17,3%						
<b>SG</b>	Log Normale	Exponentielle	Log Logistic										
<b>Médiane</b>	39,7 mois	31,8 mois	36,2 mois	29,47 mois	35,7 mois	38,4 mois	NA*	26,4 mois	34,9 mois	NA*	23,6 mois	14,7 mois	19,4 mois
<b>8 mois</b>	83%	84%	83%		86,0%	85,0%	86%	85%	83%				
<b>12 mois</b>	76,1%	76,9%	76%	75,7%	78,9%	77,9%	82%	78%	79%	71,2%			
<b>24 mois</b>	61,7%	59,2%	60%	61,0%	65,5%	60,5%		54%	60%		49,5%		40%
<b>36 mois</b>	52%	45%	50%				51,0%						
<b>48 mois</b>	45%	35%	43%				43,3%						

\*Non atteinte

Tableau 31. Validité externe du bras nivolumab + ipilimumab

		Nivolumab + ipilimumab				CheckMate 214
		Modélisée				
		Analyse de référence	Analyse de sensibilité			
Population totale	SSP	Log Normale	Exponentielle	Log Logistic		
	Médiane	10 mois	11,4 mois	9,7 mois	12,2 mois	
	12 mois	44%	47%	42%	50%	
	24 mois	24%	23%	23%	36,3%	
	36 mois	15%	11%	15%	34%	
	48 mois	10%	5%	11%	31,0%	
	SG	Log Normale	Exponentielle	Log Logistic		
	Médiane	57 mois	39 mois	51,2 mois	NA*	
	12 mois	80%	82%	81%	84%	
	24 mois	68%	67%	68%	70,7%	
	36 mois	60%	55%	58%	60%	
	48 mois	53%	45%	51%	53,4%	
Intermédiaire/ défavorable	SSP	Log Normale	Log logistic			
	Médiane	11,6 mois	10,8 mois		11,2 mois	
	12 mois	48%	46%		50%	
	24 mois	30%	29%		36,4%	
	36 mois	21%	20%		35%	
	48 mois	15%	15%		32,7%	
	SG	Log Normale	Log Logistic			
	Médiane	51 mois	51,1 mois		48,1 mois	
	12 mois	78%	78%		80%	
	24 mois	66%	65%		66,4%	
	36 mois	57%	56%		56%	
	48 mois	51%	50%		50,0%	

\*Non atteinte

Tableau 32. Validité externe des bras pembrolizumab + axitinib

		Pembrolizumab + axitinib			
		Modélisée			Keynote 426
		Analyse de référence	Analyse de sensibilité		
Population totale	SSP	Log Normale	Exponentielle	Log Logistic	
	Médiane	12 mois	12,5 mois	12,2 mois	15,4 mois
	12 mois	50%	51%	50%	60,0%
	24 mois	26%	26%	25%	37,6%
	36 mois	15%	13%	15%	
	48 mois	10%	7%	10%	
	SG	Log Normale	Exponentielle	Log Logistic	
	Médiane	63 mois	51 mois	48,2 mois	NA*
	12 mois	84%	85%	84%	89,5%
	24 mois	72%	72%	70%	74,4%
	36 mois	63%	61%	59%	
	48 mois	56%	52%	50%	
Favorable	SSP	Exponentielle	Log logistic		
	Médiane	17,7 mois	15,2 mois		21,2 mois
	12 mois	62%	61%		68,9%
	24 mois	39%	30%		44,6%
	36 mois	24%	17%		
	48 mois	15%	11%		
	SG	Log logistic	Exponentielle		
	Médiane	60,2 mois	78,1 mois		NA
	12 mois	91%	90%		95,6%
	24 mois	79%	81%		87,7%
	36 mois	67%	72%		
	48 mois	58%	65%		
Intermédiaire/défavorable	SSP	Log Normale	Log logistic		
	Médiane	11,4 mois	11,3 mois		14,2 mois
	12 mois	47%	47%		55,9%
	24 mois	24%	23%		34,3%
	36 mois	14%	14%		
	48 mois	9%	9%		
	SG	Log Normale	Log Logistic		

	Médiane	63 mois	48,1 mois	NA*
	12 mois	82%	83%	86,7%
	24 mois	70%	69%	69,2%
	36 mois	62%	58%	
	48 mois	55%	50%	

Tableau 33. Validité externe des bras CABOMETYX + nivolumab

		CABOMETYX + nivolumab				CheckMate 9ER (suivi 23,5 mois)
		Modélisée				
		Analyse de référence	Analyse de sensibilité			
Population totale	SSP	Log Normale	Exponentielle	Log Logistic		
	Médiane	16,2 mois	17,1 mois	15,4 mois	16,95 mois	
	12 mois	60%	60%	59%	57,5%	
	24 mois	35%	37%	34%	36,4%	
	36 mois	23%	22%	22%		
	48 mois	16%	14%	15%		
	SG	Log Normale	Exponentielle	Log Logistic		
	Médiane	69 mois	51,1 mois	54,2 mois	NA	
	12 mois	85%	85%	86%	85,8%	
	24 mois	73%	73%	73%	69,4%	
	36 mois	65%	62%	62%		
	48 mois	58%	53%	53%		
Favorable	SSP	Expo	Log logistic			
	Médiane	21,4 mois	17,7 mois		24,7 mois	
	12 mois	68%	67%		68,0%	
	24 mois	46%	37%		51,5%	
	36 mois	31%	24%			
	48 mois	21%	17%			
	SG	Log logistic	Exponentielle			
	Médiane	66,1 mois	87,1 mois		NA	
	12 mois	92%	91%		90,1%	
	24 mois	81%	82%		76,2%	
	36 mois	70%	75%			
	48 mois	61%	68%			

Intermédiaire/ défavorable	SSP	Log Normale	Log Logistic	
	Médiane	15,5 mois	15 mois	16,49 mois
	12 mois	58%	57%	54,3%
	24 mois	35%	33%	32,5%
	36 mois	23%	22%	
	48 mois	16%	16%	
	SG	Log Normale	Log Logistic	
	Médiane	63 mois	51,1 mois	NA
	12 mois	84%	84%	84,0%
	24 mois	71%	70%	68,2%
	36 mois	62%	59%	
	48 mois	55%	51%	

## Validité croisée

Tableau 34. Validité croisée du modèle : comparaison des principaux choix structurants, de sources et de modélisation

	Avis pembrolizumab + axitinib	Avis nivolumab + ipilimumab	Présent dossier
Horizon temporel	15 ans	15 ans	15 ans
Structure modèle	AUC	AUC	AUC
Durée cycle	1 semaine	1 semaine	1 semaine les 2 premières années puis 6 mois
Actualisation	4%	4%	2,5%
Traitements population totale	Analyse de référence : Pembrolizumab + axitinib, pazopanib, sunitinib	/	Analyse de référence : CABOMETYX + nivolumab, pembrolizumab + axitinib, pazopanib, sunitinib, nivolumab + ipilimumab
Traitements population favorable	Favorable : Pembrolizumab + axitinib, pazopanib, sunitinib	/	CABOMETYX + nivolumab, pembrolizumab + axitinib, pazopanib, sunitinib
Traitement population intermédiaire/ défavorable	Pembrolizumab + axitinib, sunitinib, avelumab + axitinib, nivolumab + ipilimumab	Analyse de référence : Nivolumab + ipilimumab, pazopanib, sunitinib, temsirolimus	CABOMETYX + nivolumab, pembrolizumab + axitinib, pazopanib, sunitinib, nivolumab + ipilimumab
Traitements de 2ème ligne	Pris en compte (coûts)	Pris en compte (coûts)	Pris en compte (coûts)
% traités 2ème Ligne	50%	54%	74,6%
Nature et répartition	Keynote 426 pour pembrolizumab + axitinib et sunitinib, hypothèses pour les autres :	CheckMate 214 pour nivolumab + ipilimumab et sunitinib, hypothèses pour les autres :	Etude de marché et d'intention de prescription mars 2021 pour tous les traitements : axitinib,

<b>traitements de 2ème ligne</b>	axitinib, cabozantinib, évérolimus, nivolumab, pazopanib, sunitinib	axitinib, cabozantinib, évérolimus, nivolumab, pazopanib, sunitinib	cabozantinib, nivolumab, pazopanib, sunitinib
<b>Arrêts traitements de 1ère ligne</b>	SSP	SSP	SSP
<b>Extrapolation des données cliniques</b>	Méthode des HR : courbe de référence sunitinib extrapolée à partir de Keynote 426 en 2 morceaux (hypothèse des risques non assurée) HR issus de la NMA	Méthode des polynômes fractionnaires : courbe de référence sunitinib extrapolée à partir de CheckMate 214 et application de HR variant dans le temps (hypothèse questionable pour certains traitements)	Méthode de Ouwens (hypothèses des risques proportionnels non vérifiés) (population totale et intermédiaire/défavorable) Méthode des HR : courbe de référence sunitinib extrapolée à partir de CheckMate 9ER (population favorable) Hypothèse d'équivalence de pazopanib avec sunitinib en population intermédiaire/défavorable et pour la SSP en population favorable
<b>Sources des données de survie</b>	Essai Keynote 426 NMA totale et sous-populations	Essai CheckMate 214 NMA (intermédiaire/ défavorable)	Essai CheckMate 9ER NMA totale et sous-population
<b>EI</b>		EI grade 1 à 4 chez au moins 20% dans un des deux bras de l'étude CheckMate 214	EI grades 3/4 liés au traitements chez au moins 5% des patients dans l'un des bras de traitement
		Fréquences observées dans les essais cliniques	
	Appliqués en une seule fois au 1er cycle	Appliqués en une seule fois au 1er cycle	Appliqués en une seule fois au 1er cycle
<b>Utilités</b>	Source : Keynote 426, EQ5D-3L, valorisation française	Source : CheckMate 214, EQ5D-3L, valorisation française	Source : CheckMate 9ER, EQ5D-3L, valorisation française
	Indépendantes du traitement	Indépendantes du traitement	Indépendantes du traitement
<b>Coûts : principales différences</b>	Suivi : expert (39,30€) quel que soit l'état de santé EI, fin de vie	Maroun et al. par état de santé (556€ SSP et 550€ SG)	Maroun et al. par état de santé (545€ SSP et 530€ SG)

Tableau 35. Validation croisée des résultats de SG et SSP de sunitinib en population totale

	Modélisés dans l'analyse de pembrolizumab + axitinib	Modélisés dans le présent dossier
<b>Sunitinib : SG</b>		
<b>SG % 1 an</b>	80%	76%
<b>SG % 2 ans</b>	64%	62%
<b>SG % 3 ans</b>	51%	52%

<b>SG % 5 ans</b>	32,5%	40%
<b>Sunitinib : SSP</b>		
<b>SSP % 1 an</b>	45,8%	36%
<b>SSP % 2 ans</b>	22,2%	15%
<b>SSP % 3 ans</b>	10,6%	8%
<b>SSP % 5 ans</b>	2,5%	3%

Tableau 36. Validité croisée des résultats – Population totale

	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR €/QALY
<b>Pazopanib</b>				
<b>Avis pembro + axi</b>	71 296 €	3,97	2,82	Réf
<b>Présent dossier</b>	101 294 €	5,25	3,89	Réf
<b>Sunitinib</b>				
<b>Avis pembro + axi</b>	71 812 €	3,72	2,68	Dominé strictement par pazopanib
<b>Présent dossier</b>	108 562 €	5,17	3,83	Dominé strictement par pazopanib
<b>Nivolumab + ipilimumab</b>				
<b>Avis pembro + axi</b>	Non inclus	/	/	/
<b>Présent dossier</b>	201 465 €	6,10	4,52	157 988 €/QALY vs pazopanib
<b>Pembrolizumab + axitinib</b>				
<b>Avis pembro + axi</b>	227 331 €	5,73	4,23	110 421 €/QALY vs pazopanib
<b>Présent dossier</b>	306 279 €	6,38	4,73	Dominé strictement par CABOMETYX + nivolumab

## 4.6. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

Les résultats actualisés en termes d'années de vie gagnées (AVs) et de QALYs de l'analyse de référence sont présentés pour CABOMETYX + nivolumab et pour chaque comparateur inclus dans le Tableau 37.

En moyenne sur un horizon temporel de 15 ans, les patients traités par CABOMETYX + nivolumab bénéficient d'un gain de 6,471 années de vie, et de 4,806 QALYs par rapport aux autres traitements pour lesquels les gains d'années de vie et de QALYs sont inférieurs. Le deuxième traitement qui maximise les gains d'années de vie et de QALYs derrière CABOMETYX + nivolumab est l'association pembrolizumab + axitinib (6,383 AVs et 4,727 QALYs).

Tableau 37 : Résultats actualisés de l'analyse de référence en années de vie (AVs) et en QALYs

Résultats de santé	CABOMETYX + nivolumab	Sunitinib	Pazopanib	Nivolumab + ipilimumab	Pembrolizumab + axitinib
<b>Années de vie gagnées (AVs)</b>	6,471	5,169	5,250	6,102	6,383

SSP	2,290	1,203	1,031	1,683	1,749
SPP	4,180	3,965	4,219	4,420	4,633
QALYs	4,806	3,831	3,889	4,523	4,727
SSP	1,759	0,930	0,799	1,297	1,347
<b>SPP</b>	<b>3,047</b>	<b>2,901</b>	<b>3,089</b>	<b>3,226</b>	<b>3,381</b>

#### 4.6.1. Résultats sur les coûts

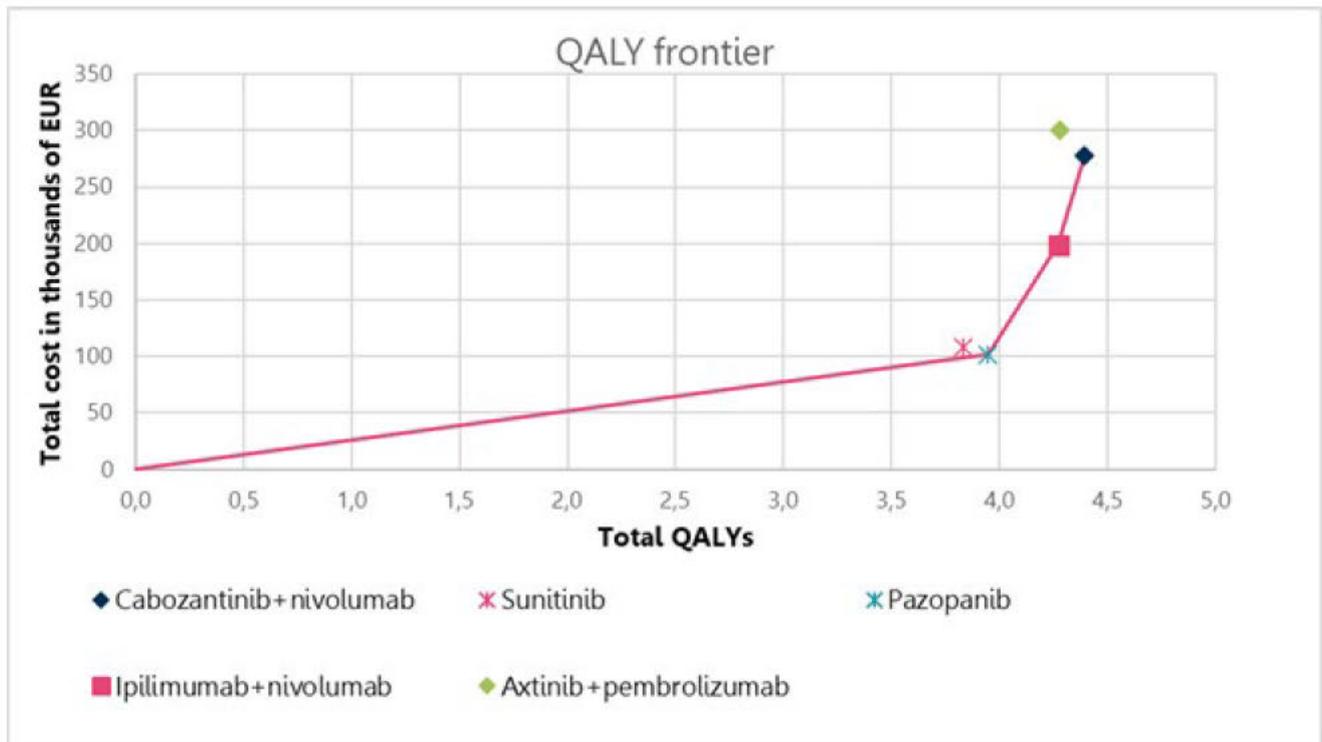
Tableau 38. Coûts par poste pour chaque intervention comparée, en analyse de référence, sur la durée totale de la simulation

Poste de coût	CABOMETYX + nivolumab	Sunitinib	Pazopanib	Nivolumab + ipilimumab	Pembro-lizumab + axitinib
<b>COÛT TOTAL</b>	282 919,05 €	108 562,06 €	101 294,38 €	201 464,67 €	306 278,97 €
<b>Coût total SSP</b>	230 896,20 €	47 182,26 €	35 085,80 €	137 879,27 €	238 368,11 €
Coût d'acquisition et d'administration des traitements de 1ère ligne	214 543,30 €	38 420,32 €	27 849,07 €	126 578,02 €	225 675,39 €
<b>Coût de suivi en SSP</b>	14 990,48 €	7 876,77 €	6 751,10 €	11 015,67 €	11 449,66 €
<b>Coût des EI</b>	1 362,43 €	885,17 €	485,63 €	285,58 €	1 243,06 €
<b>Coût total SPP</b>	52 022,85 €	61 379,80 €	66 208,58 €	63 585,40 €	67 910,86 €
Coût d'acquisition et d'administration des traitements de 2ème ligne	22 145,23 €	32 434,54 €	35 644,27 €	32 119,89 €	35 143,96 €
<b>Coût de suivi en SPP</b>	26 624,26 €	25 254,70 €	26 866,81 €	28 146,83 €	29 508,96 €
<b>Coût de fin de vie</b>	3 253,35 €	3 690,56 €	3 697,49 €	3 318,68 €	3 257,94 €

Tableau 39. Résultats de l'analyse de référence (RDCR)

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
<b>Pazopanib</b>	101 294,38 €	5,250	3,889	-	-
<b>Sunitinib</b>	108 562,06 €	5,169	3,831	Dominé strictement par pazopanib	Dominé strictement par pazopanib
<b>Nivolumab + ipilimumab</b>	201 464,67 €	6,102	4,523	117 506 €/AV vs. pazopanib	157 988 €/QALY vs. pazopanib

<b>CABOMETYX + nivolumab</b>	282 919,05 €	6,471	4,806	221 255 €/AV vs. nivolumab + ipilimumab	287 696 €/QALY vs. nivolumab + ipilimumab
<b>Pembrolizumab + axitinib</b>	306 278,97 €	6,383	4,727	Dominé strictement par CABOMETYX + nivolumab	Dominé strictement par CABOMETYX + nivolumab



# 5. Complément D. Annexes relatives à l'analyse d'impact budgétaire

## 5.1. Méthode et hypothèses

### Parts de marché

L'estimation des parts de marché est fondée sur une étude de marché réalisée auprès de 60 oncologues exerçant en France dans laquelle ils décrivent la prise en charge de leurs patients, soit 1 819 patients, parmi lesquels ont été sélectionnés les patients présentant un carcinome à cellules rénales avancé/métastatique, recevant actuellement un traitement antitumoral et non inclus dans un essai clinique.

Les réponses correspondant à 668 patients ont été intégrées dont 621 (93%) étaient atteints de carcinome rénal à cellules claires et 367 (55%) étaient traités en 1<sup>re</sup> ligne. Parmi les 367 patients traités en 1<sup>re</sup> ligne, 89 (24%) avaient un score pronostic favorable, 194 (53%) un score intermédiaire et 85 (23%) un score défavorable.

Une méthode non décrite était mise en œuvre pour estimer la conversion des intentions déclarées en prescriptions pour estimer les parts de marché attendues.

Tableau 40. Protocoles actuellement reçus en 1<sup>ère</sup> ligne selon le score MSKCC

	Score pronostique			
	TOTAL	Favorable	Intermédiaire	Faible
	(n=367)	(n=89)	(n=194)	(n=85)
<b>Protocoles de 1<sup>re</sup> ligne, % (n)</b>				
<b>Total immunothérapie</b>	50,6% (186)	22,6% (20)	51,4% (100)	78,1% (66)
<b>Pembrolizumab + Axitinib</b>	24,6% (90)	20,0% (18)	28,3% (55)	20,9% (18)
<b>Ipilimumab + Nivolumab</b>	24,4% (90)	1,8% (2)	21,5% (42)	54,5% (46)
<b>Nivolumab</b>	1,7% (6)	0,9% (1)	1,6% (3)	2,7% (2)
<b>Total TKI</b>	48,7% (180)	77,4% (69)	48,6% (94)	19,1% (16)
<b>Sunitinib</b>	30,4% (112)	58,9% (52)	25,5% (49)	11,6% (10)
<b>Pazopanib</b>	17,3% (64)	17,6% (16)	21,9% (42)	6,6% (6)
<b>Cabozantinib</b>	1,1% (4)	0,9% (1)	1,2% (2)	0,9% (1)
<b>Total mTOR inhibitors</b>	0,6% (2)	-	-	2,7% (2)
<b>Temsirolimus</b>	0,6% (2)	-	-	2,7% (2)

Tableau 41. Comparaison de la stratégie actuelle avec les stratégies futures dans le scénario sans cabozantinib + nivolumab (A) et dans le scénario avec cabozantinib + nivolumab (B)

	1L actuel (n=367)	Evolution entre 1L ac- tuelle et scena- rio A	1L scénario A (n=367)	Evolution entre le sce- nario A et le scénario B	1L scénario B (n=367)

Protocoles, % (n)				
Total immunothérapie				
Pembrolizumab + Axitinib				
Ipilimumab + Nivolumab				
Nivolumab				
Axitinib + Avelumab				
Cabozantinib + Nivolumab				
Total TKI				
Sunitinib				
Pazopanib				
Cabozantinib				
Total mTOR inhibiteurs				
Temsirolimus				

Tableau 42. Parts de marché dans le scénario sans cabozantinib + nivolumab

Mois	Année 1											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Pembro + axi												
Suni												
Pazo												
Nivo + ipi												
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Mois	Année 2											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Pembro + axi												
Suni												
Pazo												
Nivo + ipi												
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

	Année 3											
Mois	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Pembro + axi	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Suni	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Pazo	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nivo + ipi	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Tableau 43. Parts de marché dans le scénario avec cabozantinib + nivolumab

	Année 1											
Mois	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Cabo nivo	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Pembro + axi	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Suni	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Pazo	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nivo + ipi	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	Année 2											
Mois	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Cabo nivo	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Pembro + axi	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Suni	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Pazo	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nivo + ipi	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Mois	Année 3											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Cabo + nivo	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Pembro + axi	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Suni	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Pazo	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nivo + ipi	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

## 5.2. Résultats et exploration de l'incertitude

### 5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

#### Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 44 : Populations rejointes de l'analyse d'impact budgétaire de référence

Populations d'intérêt	Traitement	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Population cible		6 417	6 616	6 821	19 855
<b>Scénario « sans cabozantinib + nivolumab »</b>					
Population annuelle rejointe (incidente : nouveaux patients)	cabozantinib + nivolumab	-	-	-	-
	Sunitinib	■	■	■	■
	Pembrolizumab + axitinib	■	■	■	■
	Pazopanib	■	■	■	■
	Nivolumab + ipilimumab	■	■	■	■
<b>Scénario « avec cabozantinib + nivolumab »</b>					
Population annuelle rejointe (incidente : nouveaux patients)	cabozantinib + nivolumab	■	■	■	■
	Sunitinib	■	■	■	■
	Pembrolizumab + axitinib	■	■	■	■
	Pazopanib	■	■	■	■
	Nivolumab + ipilimumab	■	■	■	■

#### Coûts totaux et désagregés par poste

Tableau 45 : Coûts décomposés par poste de coûts et par traitement des deux scénarios de l'AIB

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Scénario « sans cabozantinib + nivolumab »				
<b>Sunitinib</b>				
Acquisition				
Administration				
Suivi en SSP	4 586 834,98 €	7 969 122,40 €	8 412 615,40 €	20 968 573 €
EI	1 181 725,50 €	968 073,10 €	842 346,03 €	2 992 145 €
Traitements de 2L	13 500 847,37 €	30 929 281,32 €	30 691 683,37 €	75 121 812 €
Suivi en SPP	713 444,94 €	4 217 895,69 €	8 033 039,21 €	12 964 380 €
Fin de vie	423 779,43 €	1 051 277,97 €	1 208 036,45 €	2 683 094 €
TOTAL				
<b>Pembrolizumab + axitinib</b>				
Acquisition Pem- bro				
Axi				
Total				
Administration Pem- bro				
Axi				
Total				
Suivi en SSP	6 057 354,53 €	14 338 601,50 €	20 433 234,79 €	40 829 191 €
EI	2 190 451,44 €	2 582 239,31 €	2 903 394,06 €	7 676 085 €
Traitements de 2L	12 037 145,24 €	38 503 031,93 €	53 093 581,79 €	103 633 759 €
Suivi en SPP	613 144,73 €	4 635 866,34 €	11 150 942,48 €	16 399 954 €
Fin de vie	315 101,61 €	1 058 457,13 €	1 624 652,81 €	2 998 212 €
TOTAL				
<b>Pazopanib</b>				
Acquisition				
Administration				
Suivi en SSP	2 888 926,44 €	5 114 658,18 €	5 558 033,85 €	13 561 618 €
EI	- €	- €	- €	- €
Traitements de 2L	9 437 917,10 €	23 729 384,21 €	24 078 654,57 €	57 245 956 €
Suivi en SPP	468 392,12 €	3 029 545,40 €	6 042 352,27 €	9 540 290 €
Fin de vie	225 216,43 €	637 443,47 €	806 593,38 €	1 669 253 €
TOTAL				

Nivolumab + ipilimumab				
Acquisition Nivo	████████	████████	████████	████████
Ipi	████████	████████	████████	████████
Total	████████	████████	████████	████████
Administration*	████████	████████	████████	████████
Suivi en SSP	5 218 952,93 €	11 649 528,16 €	15 943 218,87 €	32 811 700 €
EI	419 790,87 €	343 893,95 €	299 231,23 €	1 062 916 €
Traitements de 2L	14 022 871,63 €	35 922 441,46 €	45 894 702,02 €	95 840 015 €
Suivi en SPP	772 820,59 €	4 709 577,73 €	10 284 127,98 €	15 766 526 €
Fin de vie	380 535,65 €	1 108 882,33 €	1 576 221,80 €	3 065 640 €
TOTAL	████████	████████	████████	544 757 620 €
Scénario « avec cabozantinib + nivolumab »				
cabozantinib + nivolumab				
Acquisition Cabo	████████	████████	████████	████████
Nivo	████████	████████	████████	████████
Total	████████	████████	████████	████████
Administration Cabo	████████	████████	████████	████████
Nivo	████████	████████	████████	████████
Total	████████	████████	████████	████████
Suivi en SSP	843 704,00 €	4 076 878,63 €	8 533 854,61 €	13 454 437,2 €
EI	369 271,82 €	967 921,15 €	1 346 569,92 €	2 683 762,9 €
Traitements de 2L	703 524,55 €	4 972 107,46 €	11 440 167,10 €	17 115 799,1 €
Suivi en SPP	42 625,38 €	614 331,54 €	2 320 627,40 €	2 977 584,3 €
Fin de vie	31 801,69 €	219 689,67 €	530 006,73 €	781 498,1 €
TOTAL	████████	████████	████████	289 754 241 €
Sunitinib				
Acquisition	████████	████████	████████	████████
Administration	████████	████████	████████	████████
Suivi en SSP	4 618 517,93 €	7 889 120,65 €	8 172 020,49 €	20 679 659,1 €
EI	1 183 444,43 €	945 434,68 €	803 843,74 €	2 932 722,8 €
Traitements de 2L	13 636 769,80 €	30 704 218,76 €	29 805 556,01 €	74 146 544,6 €
Suivi en SPP	722 663,48 €	4 223 732,15 €	7 953 565,51 €	12 899 961,1 €
Fin de vie	427 749,78 €	1 045 191,12 €	1 179 658,58 €	2 652 599,5 €

<b>TOTAL</b>				214 249 447 €
<b>Pembrolizumab + axitinib</b>				
<b>Acquisition Pem- bro</b>				
<b>Axi</b>				
<b>Total</b>				
<b>Administration Pem- bro</b>				
<b>Axi</b>	-	-	-	-
<b>Total</b>				
<b>Suivi en SSP</b>	5 455 196,32 €	11 742 651,27 €	15 185 181,58 €	32 383 029 €
<b>EI</b>	1 940 387,81 €	1 924 383,82 €	1 972 487,72 €	5 837 259 €
<b>Traitements de 2L</b>	10 946 873,12 €	32 253 108,25 €	39 583 960,84 €	82 783 942 €
<b>Suivi en SPP</b>	561 990,40 €	4 052 611,32 €	9 097 717,16 €	13 712 319 €
<b>Fin de vie</b>	286 024,04 €	890 626,30 €	1 235 004,78 €	2 411 655 €
<b>TOTAL</b>				761 441 723 €
<b>Pazopanib</b>				
<b>Acquisition</b>				
<b>Administration</b>				
<b>Suivi en SSP</b>	2 884 540,36 €	4 996 216,71 €	5 301 782,01 €	13 182 539 €
<b>EI</b>	- €	- €	- €	- €
<b>Traitements de 2L</b>	9 464 381,01 €	23 292 623,01 €	23 025 544,88 €	55 782 549 €
<b>Suivi en SPP</b>	471 187,50 €	3 005 323,86 €	5 907 556,56 €	9 384 068 €
<b>Fin de vie</b>	225 657,34 €	627 224,56 €	776 831,95 €	1 629 714 €
<b>TOTAL</b>				134 358 349 €
<b>Nivolumab + ipilimumab</b>				
<b>Acquisition Nivo</b>				
<b>Ipi</b>				
<b>Total</b>				
<b>Administration*</b>				
<b>Suivi en SSP</b>	4 981 648,69 €	10 723 793,38 €	14 243 490,03 €	29 948 932 €
<b>EI</b>	420 401,50 €	335 851,98 €	285 553,85 €	1 041 807 €
<b>Traitements de 2L</b>	13 444 769,24 €	33 171 084,07 €	40 792 834,31 €	87 408 688 €
<b>Suivi en SPP</b>	745 412,22 €	4 432 242,95 €	9 438 402,77 €	14 616 058 €
<b>Fin de vie</b>	364 837,97 €	1 028 213,41 €	1 412 704,43 €	2 805 756 €

**TOTAL**

496 625 506 €

\*Il est considéré que les deux traitements sont administrés au cours de la même séance de chimiothérapie, ainsi un seul coût d'administration est comptabilisé

**Tableau 46 : Coûts totaux par poste de coûts associés à chaque scénario de l'AIB**

	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Scénario « sans cabozantinib + nivolumab »				
Acquisition				
Administration				
Suivi en SSP	18 752 069 €	39 071 910 €	50 347 103 €	108 171 082 €
EI	3 791 968 €	3 894 206 €	4 044 971 €	11 731 145 €
Traitements de 2L	48 998 781 €	129 084 139 €	153 758 622 €	331 841 542 €
Suivi en SPP	2 567 802 €	16 592 885 €	35 510 462 €	54 671 149 €
Fin de vie	1 344 633 €	3 856 061 €	5 215 504 €	10 416 198 €
<b>TOTAL</b>				1 858 368 620 €
Scénario « avec cabozantinib + nivolumab »				
Acquisition				
Administration				
Suivi en SSP	18 783 607 €	39 428 661 €	51 436 329 €	109 648 597 €
EI	3 913 506 €	4 173 592 €	4 408 455 €	12 495 552 €
Traitements de 2L	48 196 318 €	124 393 142 €	144 648 063 €	317 237 522 €
Suivi en SPP	2 543 879 €	16 328 242 €	34 717 869 €	53 589 990 €
Fin de vie	1 336 071 €	3 810 945 €	5 134 206 €	10 281 222 €
<b>TOTAL</b>				1 896 429 266 €

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Documents supports	83
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	84

## 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 27/04/2021) ;
- Rapport technique (version 25/04/2021) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version 27/04/2021)

Réponses aux questions techniques adressées le 01/10/2021.

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.
- Guide utilisateur du modèle Excel (version du DATE)
- Documents supports

## Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

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

### Analyse d'efficience

#### Contexte

3. Pouvez-vous nous indiquer, en précisant chaque fois s'il s'agit de montants HT ou TTC :
4. la dépense moyenne annuelle par patient estimée pour chaque composante de l'association et les hypothèses de calcul retenues (durée de traitement, posologie) ?
5. le chiffre d'affaire annuel attendu dans l'indication évaluée (en année 2) ?
6. le chiffre d'affaire annuel attendu pour le produit dans l'ensemble de ses indications (en année 2) ?
7. 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 ?

### Choix structurants de l'évaluation

#### Population d'analyse

8. Pouvez-vous indiquer quelle part de la population d'AMM représente la population d'analyse ?

### Choix de modélisation

#### Choix du modèle

9. Pouvez-vous justifier du 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) ?

#### Population simulée

10. Pouvez-vous expliquer la motivation du choix et l'impact attendu de changer le poids moyen des patients sachant qu'a priori, la posologie des traitements de l'essai CheckMate 9ER ne dépend pas du poids (comme pour la plupart des comparateurs) ?
11. Le poids moyen est-il disponible dans les études du tableau 20 (page 47) ? Le cas échéant, cette information est attendue.
12. Pouvez-vous discuter le risque de biais introduit en modifiant le poids des patients dans la modélisation par rapport au poids moyen de l'essai clinique (i.e. l'effet du traitement est-il susceptible d'être lié, directement ou indirectement, au poids) ?

#### Sources des données d'efficacité

13. Pouvez-vous présenter les résultats de l'étude exclue de la méta-analyse en réseau de l'étude NCT01147822 (page 20 du rapport technique) au regard de l'étude intégrée dans la méta-analyse ?
14. Pouvez-vous discuter et justifier le choix d'une méta-analyse en utilisant la méthode d'Ouwens par rapport à d'autres types de comparaison indirecte ?
15. Pouvez-vous présenter et discuter les potentiels modificateurs de l'effet du traitement, recensés sur la base d'une analyse de la littérature ? Une comparaison de ces variables entre les différents essais est attendue.

16. Pouvez-vous renseigner, pour chaque étude incluse dans la méta-analyse, les différents régimes de sunitinib administrés aux patients et la façon dont le critère de jugement de survie sans progression a été défini ?

### **Intégration des données cliniques**

17. Pouvez-vous discuter de l'effet traitement extrapolé au-delà de la durée de l'essai : cela représente-t-il un maintien de l'effet traitement au-delà de l'arrêt de traitement, une simulation des secondes lignes de traitement ou une autre hypothèse ?
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, notamment pour le nivolumab.

Explication : la justification donnée dans le rapport technique est qu'« aucune donnée n'est disponible pour justifier et modéliser précisément l'atténuation des effets des traitements dans le temps ou après l'arrêt des traitements » n'est pas recevable. D'autant plus que le RCP mentionne une durée de traitement pour le cabozantinib jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Quant au nivolumab, il doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie

19. Pouvez-vous indiquer si les données observées dans l'essai clinique pour la survie globale tiennent compte de deuxièmes lignes de traitement après progression ? Si cela n'est pas le cas, pouvez-vous discuter du choix de tenir compte des coûts des traitements de seconde ligne sans tenir compte de leur efficacité ? Sinon, pouvez-vous discuter votre hypothèse selon laquelle l'effet traitement observé en 1<sup>re</sup> ligne se prolonge au-delà de la durée de l'essai clinique ?
20. 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 ?
21. Pouvez-vous présenter pour l'analyse dans l'ensemble de la population et dans la sous-population à pronostic intermédiaire et défavorable pour l'analyse principale fondée sur l'extrapolation selon la loi Log-normale (figure 12, page 66 et figure 28 page 80), la superposition des données observées dans les essais cliniques et des données extrapolées ?
22. Pouvez-vous confirmer que les courbes de survie pour les comparateurs sont extrapolées sur tout l'horizon temporel ? Il est noté page 51 que ces données étaient extrapolées sur toute la durée du traitement.

### **Identification, mesure et valorisation des utilités**

23. Pouvez-vous justifier la non-utilisation des valeurs brutes (scores d'utilité par état de santé sans ajustement statistique) dans l'analyse principale ? Le cas échéant, pouvez-vous les intégrer dans une analyse en scénario ?
24. Pouvez-vous fournir les détails de 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.

25. Pouvez-vous discuter de la cohérence des choix méthodologiques d'une part de considérer que les scores d'utilité par état de santé sont indépendants du traitement reçu et d'autre part d'appliquer des décrets d'utilité en fonction des événements indésirables observés avec chaque traitement ? Le cas échéant, une justification éclairée par les données observées dans l'essai

selon les traitements ou une spécification du modèle incluant le facteur bras de traitement seront les bienvenues.

26. Pouvez-vous estimer ou discuter l'impact attendu de l'hypothèse selon laquelle tous les EI ont une désutilité similaire ?
27. Pouvez-vous estimer ou discuter l'impact du choix de considérer une durée moyenne identique pour tous les EI, en comparant notamment les durées des EI observées selon les traitements ?

## Identification, mesure et valorisation des coûts

28. L'utilisation de l'étude de Thiery-Vuillemin et al. pour documenter le pourcentage de patient recevant un traitement en 2e ligne ne semble pas représentative pour l'ensemble des traitements évalués. Par exemple, certains anticorps monoclonaux (pembrolizumab, nivolumab et ipilimumab) ne sont pas considérés dans cette étude. Il est attendu l'utilisation de sources concordantes entre les données d'efficacité et la valorisation des coûts.

## Résultats

29. Pouvez-vous présenter les plans coût efficacité en positionnant les coûts sur l'axe des ordonnées et les résultats de santé sur l'axe des abscisses ?
30. Pouvez-vous compléter la figure 35 page 169, en ajoutant une légende, en vérifiant les couleurs pour chaque paramètre et en faisant apparaître l'ensemble des bornes testées ?

## Analyses de sensibilité

31. Pouvez-vous discuter le résultat de l'analyse de sensibilité sur le poids au regard du peu de produits dont la posologie dépend du poids du patient ?
32. Pouvez-vous nous 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 reste valable (c'est-à-dire pour quels prix la frontière d'efficacité est modifiée) ?
33. Pouvez-vous nous fournir des analyses de sensibilité simulant des baisses de prix des comparateurs ?

## Analyse 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

### Population

34. Pouvez-vous discuter l'hypothèse d'un taux de croissance de la population atteint d'un cancer du rein constant de 2015 à 2024 (3,1%) ?
35. Pouvez-vous nous confirmer que la population cible ne tient compte que des patients incidents pour le carcinome rénal, et ne tient pas compte de la population prévalente de carcinome rénal des années précédentes qui évoluerait vers un stade avancé ou métastatique ?

Explication : page 18 du rapport technique, les 30 à 40% s'appliquent aux 8 242 patients issus de la population incidente.

### Comparateurs et parts de marché

36. Dans l'étude de marché citée (annexe 1), pouvez-vous préciser comment les 15 patients maximum rapportés par oncologue ont été sélectionnés au sein de la patientèle (pour les oncologues suivant plus de 15 patients) ? Quelle part de la patientèle totale des oncologues interrogés a finalement été intégrée dans l'étude ?
37. Pouvez-vous discuter les intentions de prescription de nivolumab + ipilumab présentés pour l'ensemble de la population alors que l'association n'est indiquée que dans une sous-population (pronostique intermédiaire/défavorable)

### **Analyses de sensibilité**

38. Pouvez-vous présenter des analyses de sensibilité en scénario fondées sur des variations des prix des comparateurs concurrents ?

### **Résultats**

39. Pouvez-vous présenter les résultats de l'analyse budgétaire, en nombre de patients et en résultat monétaire, en distinguant les traitements de 1<sup>er</sup> ligne des traitements de 2<sup>e</sup> ligne ?

# Table des illustrations et des tableaux

---

## Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	8
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	9
Tableau 3. Contexte administratif*	10
Tableau 4. Contexte clinique	11
Tableau 5. Essais cliniques en cours	12
Tableau 6. Comparateurs retenus en analyse de référence (source : dossier technique du laboratoire)	33
Tableau 7 Caractéristiques des patients simulées dans l'analyse de référence en population totale et dans les analyses complémentaires par sous-groupe de pronostic	35
Tableau 8. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude CheckMate 9ER et comparaison avec les études françaises en vie réelle (population totale)	35
Tableau 9. Résultats de la survie sans progression évaluée en aveugle par un CRI (population ITT) – Etude CheckMate 9ER	40
Tableau 10. Résultats de la survie globale (population ITT) – Etude CheckMate 9ER	42
Tableau 11 Caractéristiques des patients à l'inclusion dans les études retenues pour la méta-analyse en réseau alimentant le modèle d'efficience	45
Tableau 12. Conclusion sur les hypothèses de proportionnalité des risques pour les études cliniques de la NMA – Population totale	49
Tableau 13. Résumé des méthodes de NMA selon la population d'analyse	49
Tableau 14 : DIC pour l'extrapolation de la survie globale – Population totale (Ouwens)	53
Tableau 15 : DIC pour l'extrapolation de la survie sans progression – Population totale (Ouwens)	56
Tableau 16. Résumé des méthodes de comparaison indirecte et d'extrapolation pour les analyses en sous-populations.	56
Tableau 17. Fréquences des événements indésirables (EI) liés au traitement de grades 3/4 en 1ère ligne (EI apparus chez $\geq 5\%$ des patients dans au moins l'un des bras de traitements parmi tous les traitements de 1ère ligne inclus dans le modèle)	57
Tableau 18 : Durées des traitements de 2ème ligne	57
Tableau 19. Valeurs moyennes d'utilité issues de l'étude CheckMate 9ER par bras de traitement et état de santé en population totale (matrice de pondération française, modèle mixte)	58
Tableau 20. Valeurs moyennes d'utilité issues de l'étude CheckMate 9ER par bras de traitement et état de santé dans les sous-populations (matrice de pondération française, modèle mixte)	58
Tableau 21 : Valeurs d'utilités brutes et ajustées par le modèle mixte à mesures répétées	58
Tableau 22. Désutilités par événements indésirables	59
Tableau 23 Coûts unitaires et sources de données	59
Tableau 24. Validité interne des courbes de CABOMETYX + nivolumab – Population totale	61

Tableau 25. Validité interne des courbes de sunitinib – Population totale	61
Tableau 26. Validité interne des courbes de pembrolizumab + axitinib – Population totale	62
Tableau 27. Validité interne des courbes de nivolumab + ipilimumab – Population totale	62
Tableau 28. Validité interne des courbes de pazopanib – Population totale	62
Tableau 29. Sources retenues pour conduire la validité externe du modèle	63
Tableau 30. Validité externe des courbes du sunitinib - Population totale	65
Tableau 31. Validité externe du bras nivolumab + ipilimumab	66
Tableau 32. Validité externe des bras pembrolizumab + axitinib	67
Tableau 33. Validité externe des bras CABOMETYX + nivolumab	68
Tableau 34. Validité croisée du modèle : comparaison des principaux choix structurants, de sources et de modélisation	69
Tableau 35. Validation croisée des résultats de SG et SSP de sunitinib en population totale	70
Tableau 36. Validité croisée des résultats – Population totale	71
Tableau 37 : Résultats actualisés de l'analyse de référence en années de vie (AVs) et en QALYs	71
Tableau 38. Coûts par poste pour chaque intervention comparée, en analyse de référence, sur la durée totale de la simulation	72
Tableau 39. Résultats de l'analyse de référence (RDCR)	72
Tableau 40. Protocoles actuellement reçus en 1ère ligne selon le score MSKCC	74
Tableau 41. Comparaison de la stratégie actuelle avec les stratégies futures dans le scénario sans cabozantinib + nivolumab (A) et dans le scénario avec cabozantinib + nivolumab (B)	74
Tableau 42. Parts de marché dans le scénario sans cabozantinib + nivolumab	75
Tableau 43. Parts de marché dans le scénario avec cabozantinib + nivolumab	76
Tableau 44 : Populations rejointes de l'analyse d'impact budgétaire de référence	77
Tableau 45 : Coûts décomposés par poste de coûts et par traitement des deux scénarios de l'AIB	78
Tableau 46 : Coûts totaux par poste de coûts associés à chaque scénario de l'AIB	81

# Références bibliographiques

---

Barthelemy P, Albiges L, Escudier B, Lebret T, Bigot P, Stein U, et al. Prospective observational study on pazopanib in patients treated for advanced/metastatic renal cell carcinoma (RCC): APOLON Study. *J Clin Oncol*. 19 févr 2020;38(6\_suppl):629-629.

Maroun R, Fleury L, Nachbaur G, Maunoury F, Vanhille J, Durand-Zaleski I. Real-world costs and outcomes in metastatic renal cell carcinoma patients treated with targeted therapies: a cohort study from the French health insurance database. *Curr Med Res Opin*. 3 oct 2017;33(10):1755-62.

Noize P, Grelaud A, Bay J-O, Chevreau C, Gross-Goupil M, Culine S, et al. 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*. déc 2017;26(12):1561-9.

Ouwens MJ, Philips Z, Jansen JP. Network meta-analysis of parametric survival curves. *Res Synth Methods*. 2010 7/2010;1(3-4):258-71

Thiery-Vuillemin A, Cholley T, Calcagno F, Hugues M, Maurina T, Limat S, et al. Factors Influencing Overall Survival for Patients With Metastatic Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma in Daily Practice. *Clin Genitourin Cancer*. avr 2018;16(2):e297-305.

# Abréviations et acronymes

---

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

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

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

