



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

AVIS ECONOMIQUE

# KISPLYX (lenvatinib)

en association au pembrolizumab  
dans le traitement du carcinome  
rénal avancé

Validé par la CEESP le 5 juillet 2022

---

# Sommaire

---

<b>1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé</b>	<b>3</b>
1.1. Avis de la CEESP	3
1.1.1. Sur le contexte	3
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	4
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	5
1.1.4. Conclusion de la commission	5
1.1.5. Données complémentaires	5
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	5
<b>2. Complément A. Contexte de la demande</b>	<b>7</b>
<b>3. Complément B. Tableaux de synthèse</b>	<b>10</b>
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	10
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	24
<b>4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience</b>	<b>31</b>
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	31
4.1.1. Choix structurants	31
4.1.2. Modélisation	32
4.1.3. Mesure et valorisation des coûts	44
4.1.4. Validation	53
4.1.5. Résultats de l'analyse de référence	55
<b>Table des annexes</b>	<b>57</b>
<b>Table des illustrations et des tableaux</b>	<b>65</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>67</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>68</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 – juillet 2022 – ISBN :

# 1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

## 1.1. Avis de la CEESP

### 1.1.1. Sur le contexte

#### 1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société EISAI SAS, soutient une demande de première inscription de KISPLYX (lenvatinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne lenvatinib (KISPLYX) en association au pembrolizumab dans le traitement de 1<sup>re</sup> ligne, au stade avancé du carcinome rénal à *cellules claires*. La demande de remboursement est restreinte par rapport à l'indication de l'AMM obtenue le 26 novembre 2021 en procédure centralisée : « dans le traitement des adultes atteints d'un cancer rénal avancé, en association avec le pembrolizumab, en traitement de première ligne ». 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 5 500 et 8 000 patients par an.

Le prix revendiqué par l'industriel est de ████████ € (PPTTC) par boîte de 30 gélules (quel que soit le dosage, à savoir 4 ou 10 mg).

#### 1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) versus sunitinib ;
- une dominance stricte de l'association lenvatinib + pembrolizumab par l'association nivolumab + ipilimumab selon l'industriel qui serait liée à un déficit d'efficacité de l'association évaluée, au prix modélisé de ████████ € (PPTTC) par boîte de 30 gélules de lenvatinib (**analyse invalidée par la CEESP**).

Le chiffre d'affaires prévisionnel de KISPLYX (lenvatinib) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à ████████ d'euros TTC sur la période correspondant à la 2<sup>e</sup> année pleine de commercialisation.

Selon l'industriel, compte-tenu de l'impact attendu sur la morbi-mortalité et de la supériorité démontrée par rapport au sunitinib sur la survie sans progression, l'association va offrir un nouveau choix thérapeutique pour les professionnels de santé. L'industriel revendique une incidence sur les pratiques professionnelles. L'industriel ne revendique aucune incidence sur l'organisation des soins ou les conditions de prise en charge des malades.

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

L'industriel mentionne que 8 études sont en cours et susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication dans l'hépatocarcinome, le cancer de l'endomètre, le mélanome, le cancer bronchique, le cancer tête et cou, le carcinome de l'œsophage, le cancer gastrique et le cancer colorectal.

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

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

## 1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité

### 1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de l'association lenvatinib+pembrolizumab dans la population analysée soulève 1 réserve majeure (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur l'intégration de l'effet traitement issu de la méta-analyse en réseau.

5 réserves importantes sont relatives à l'intégration d'un comparateur qui n'est pas recommandé pour 27% des patients, au type de modèle utilisé, au maintien de l'effet traitement sur tout l'horizon temporel, à la présentation de la méthodologie de la méta-analyse et à la méthode d'estimation des scores d'utilité.

De plus, 5 réserves méthodologiques mineures ont été identifiées et sont détaillées ci-dessous (cf. tableau de synthèse des réserves.)

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

L'analyse de référence proposée par l'industriel ne permet pas de documenter l'efficacité de lenvatinib + pembrolizumab dans la population concernée par la demande de remboursement, en raison de la réserve méthodologique majeure invalidant l'intégration de l'effet traitement issu de la méta-analyse en réseau dans la modélisation.

Les résultats de la méta-analyse ne permettent pas de définir l'efficacité de cette association vis-à-vis des autres associations disponibles :

- Pembrolizumab + axitinib et nivolumab + cabozantinib quel que soit le pronostic et,
- Nivolumab + ipilimumab dans la sous-population de patients avec un pronostic intermédiaire ou défavorable.

A cette réserve s'ajoutent plusieurs sources d'incertitudes à savoir :

- L'analyse de référence porte sur la population totale quel que soit le pronostic : l'association nivolumab + ipilimumab est retenue comme comparateur bien que non recommandée pour les patients ayant un score pronostique favorable, représentant environ 27% de la population totale selon l'essai clinique CLEAR ;
- L'estimation des scores d'utilités à partir des moyennes basées sur les données brutes induit de nombreux biais (absence de prise en compte de la corrélation intra-patient, absence de prise en compte de co-variables (caractéristiques ou événements) influençant la qualité de vie du patient).
- L'intégration de l'effet traitement et le maintien de ce dernier sur tout l'horizon temporel reposent sur une méta-analyse dont la méthode est présentée de manière incomplète.

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

Selon les termes de l'accord cadre du 5 mars 2021 conclu entre le CEPS et le Leem, lorsque le CA prévisionnel en 2<sup>e</sup> année de commercialisation est estimé inférieur à 50 millions d'euros HT, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

### 1.1.4. Conclusion de la commission

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

- L'efficacité du produit n'est pas démontrée en raison de la réserve majeure, invalidant les résultats de l'évaluation économique. En effet, la méthode d'intégration des données d'efficacité des comparateurs n'est méthodologiquement pas conforme.
- L'analyse d'efficacité ne concerne qu'une partie de la population de l'AMM, estimée à 80%. Cette restriction s'explique par le fait que la population demandée au remboursement ne concerne que les patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires, alors que l'AMM couvre l'ensemble des patients atteints d'un carcinome rénal quel que soit l'histologie ;
- L'association lenvatinib + pembrolizumab a démontré un bénéfice sur la survie sans progression et la survie globale à court terme par rapport à sunitinib (les HR estimés dans l'essai clinique CLEAR sont statistiquement significatifs) et semble associée à un surcoût global de la stratégie thérapeutique sur le long terme. Toutefois, les données de survie globale ne sont pas matures (médianes de survie globale non atteintes) et les limites de la modélisation génèrent des sources d'incertitude importantes.
- Au regard de l'augmentation rapide de l'arsenal thérapeutique mis à disposition des prescripteurs, les patients atteints d'un carcinome rénal sont traités par plusieurs lignes de traitement posant la question de l'évaluation de l'efficacité des séquences de traitement.

### 1.1.5. Données complémentaires

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

- l'efficacité relative de l'ensemble des traitements à moyen et long terme de l'indication visée ainsi que des séquences de traitement.

## 1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Choix structurants</b>			
Intégration du comparateur nivolumab + ipilimumab dans l'analyse de référence en population totale tous pronostics confondus, bien que ce comparateur soit non pertinent pour 27% 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 et impose l'hypothèse d'une mortalité spécifique, ce qui limite la justification de ce type de modèle. De plus, les séquences de traitement ne sont pas spécifiquement modélisées.		+	
Hypothèse d'un effet traitement relatif maintenu sur l'ensemble de l'horizon temporel (180 mois) non suffisamment justifié au regard de la durée médiane de suivi de l'essai CLEAR (34 mois), explorée que partiellement en analyse de sensibilité en scénario (uniquement sur la survie globale à 144 semaines) et ne permettant pas de mesurer son impact sur les résultats		+	
Application d'un HR constant versus lenvatinib + pembrolizumab, qui n'est pas le traitement de référence, malgré une hypothèse des risques proportionnels qui n'est pas vérifiée pour l'ensemble des études incluses dans le réseau.			++
Manque de documentation sur certains éléments méthodologiques permettant d'apprécier la robustesse et la recevabilité de la méta-analyse : discussion non suffisamment approfondie notamment sur les potentiels effets modificateurs de l'effet traitement, et la complexité du réseau intégrant des traitements non utilisés en France.		+	
Une cohérence entre les méthodes permettant d'estimer la proportion, la distribution ainsi que la durée de traitement des lignes ultérieures doit être assurée. Dans ce contexte la durée de traitements post-progression observée au sein de l'essai CLEAR, et non celle observée à partir des essais publiés en 2 <sup>ème</sup> ligne aurait dû être privilégiée en analyse de référence.	-		
<b>Validation</b>			
Manque de discussion sur la sous-estimation de la SSP des association nivolumab + ipilimumab et pembrolizumab + axitinib dans la validation interne	-		
<b>Mesure et valorisation des états de santé</b>			
Absence de discussion sur l'estimation des scores d'utilités à partir des moyennes des données brutes, et non à partir d'un modèle à mesures répétées induisant de nombreux biais. Ainsi, il y a une absence de prise en compte de la corrélation intra-patient et des co-variables (caractéristiques ou d'évènements) influençant la qualité de vie du patient, dont l'incertitude n'a pas été explorée.		+	
<b>Mesure et valorisation des coûts</b>			
Valorisation des postes de coûts réalisée majoritairement en €2020 et non en €2021	-		
Valorisation du coût d'administration basée sur le coût complet avec structure pour les secteurs public et privé et non le coût complet hors structure	-		
<b>Résultats et analyses de sensibilité</b>			
Une analyse univariée des paramètres spécifiques des fonctions de survie au sein de l'analyse de sensibilité déterministe a été conduite, dont la portée des conclusions est limitée dans la mesure où toutes choses égales par ailleurs, la survie simulée dépend de la variation simultanée des paramètres de la fonction.	-		

## 2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 2. Contexte administratif\*

Objet	Description
Traitement	KISPLYX (lenvatinib), boîte de 30 comprimés de 4 ou 10 mg par voie orale, à raison de 20 mg par jour.
Laboratoire	EISAI SAS
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Primo-inscription
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 novembre 2021 Dans le traitement des adultes atteints d'un cancer rénal avancé, en association avec le pembrolizumab, en traitement de première ligne.
Indication demandée au remboursement	Libellé de l'indication tel qu'il apparaît dans le dossier de la CT
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III versus sunitinib
Statut particulier	NA
Accès dérogatoire	NA
Prix modélisé	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Prix unitaire de lenvatinib modélisé : ████████ € (PPTTC) par boîte de 30 gélules (quel que soit le dosage). Pour pembrolizumab, le prix de 2 647,04 € (PPTTC) pour 100mg est utilisé.</li> <li>– Coût annuel moyen de l'association lenvatinib + pembrolizumab sur les deux premières années, estimé à ████████ € par patient (dont 27% pour lenvatinib et 73% pour pembrolizumab).</li> <li>– Coût annuel moyen par patient d'une troisième année de traitement estimé à ████████ €.</li> </ul>
Population cible	Population cible : entre 5 500 et 8 000 patients par an.
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne annuelle par patient traités par l'association lenvatinib + pembrolizumab peut être estimée entre ████████ €.
Montant remboursable	Montant remboursable dans l'indication à 3 ans : Non communiqué
CA annuel	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pour l'indication évaluée : ████████ d'euros en 2e année pleine de commercialisation</li> <li>– Toutes indications confondues : ████████ d'euros en 2e année pleine de commercialisation de l'indication cancer du rein</li> </ul>
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	<p>Allemagne : non commercialisé</p> <p>Espagne : non commercialisé</p> <p>Italie : non commercialisé</p> <p>Royaume-Uni : non commercialisé</p>

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 3. Contexte clinique**

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif de LENVIMA est un inhibiteur de tyrosine kinases (ITK) qui inhibe sélectivement les activités kinase des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), en plus d'autres récepteurs de tyrosine kinase liés aux voies proangiogéniques et oncogéniques, dont les récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGF), le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et les récepteurs KIT et RET.
Pathologie concernée	Carcinome rénal au stade avancé
Prise en charge thérapeutique	<p>L'algorithme de prise en charge des cancers du rein métastatiques repose principalement sur l'identification des facteurs pronostiques de la maladie. L'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) classe les patients en 3 catégories : pronostic favorable, pronostic intermédiaire et défavorable pronostic.</p> <p>D'après l'ESMO (Société européenne d'oncologie médicale - 2021) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les associations pembrolizumab + axitinib et nivolumab + cabozantinib sont recommandées comme traitement systémique de première ligne du CCR avancé, quel que soit le groupe pronostique des patients et selon le même niveau de gradation. En alternative, l'ESMO recommande l'utilisation de sunitinib, de pazopanib quel que soit le groupe pronostic. Tivozanib (non remboursé en France) est une alternative recommandée chez les patients au pronostic favorable.</li> <li>– Chez les patients au pronostic intermédiaire ou défavorable, l'association nivolumab + ipilimumab est également recommandée, avec le même niveau de preuve. L'ESMO recommande également l'utilisation de cabozantinib (non remboursé en France en 1e ligne) en alternative.</li> </ul> <p>D'après l'EAU (Association européenne d'urologie – 2021) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Chez les patients ne pouvant bénéficier d'inhibiteurs de points de contrôle immunologiques, sunitinib et pazopanib constituent des alternatives de traitement (pazopanib uniquement chez les patients au pronostic intermédiaire).</li> <li>– Cabozantinib constitue également une alternative de traitement chez les patients au pronostic intermédiaire/défavorable (traitement non remboursé en France).</li> </ul>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	L'association lenvatinib + pembrolizumab constitue une alternative de traitement de 1 <sup>e</sup> ligne du CCR avancé quel que soit le pronostic des patients.

**Tableau 4. Essais cliniques en cours**

<p>Dans le dossier déposé, l'industriel déclare 13 études cliniques en cours concernant 8 indications. Des demandes d'extension sont susceptibles d'arriver dans les 3 années à venir.</p>
--

**Tableau 3 : études et développements en cours dans d'autres indications**

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Indication 1 Hépatocarcinome</b>		
<b>LEAP 002 NCT03713593</b>	Etude d'efficacité de lenvatinib + pembrolizumab versus le lenvatinib en 1ère Ligne de traitement d'un carcinome hépatocellulaire avancé	13 mai 2022
<b>LEAP 012 NCT04246177</b>	Etude d'efficacité de pembrolizumab + TACE chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire incurable et non métastatique	31 décembre 2029

<b>Indication 2 Cancer de l'endomètre</b>		
<b>LEAP 001</b> <b>NCT04865289</b>	Etude d'efficacité de pembrolizumab + lenvatinib versus la chimiothérapie dans le carcinome de l'endomètre avancé	21 décembre 2023
<b>Etude 309</b> <b>NCT03517449</b>	Etude de pembrolizumab + lenvatinib versus une chimiothérapie au choix du médecin dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé en 2ème Ligne	30 novembre 2023
<b>Indication 3 Mélanome</b>		
<b>LEAP 003</b> <b>NCT03820986</b>	Etude d'efficacité de pembrolizumab + lenvatinib versus pembrolizumab chez les patients atteints d'un mélanome avancé	6 avril 2024
<b>LEAP 004</b> <b>NCT03776136</b> <b>Phase II</b>	Cette étude évaluera l'innocuité et l'efficacité de la polythérapie avec lenvatinib (E7080/MK-7902) et avec pembrolizumab après environ 2 ans de traitement au pembrolizumab et environ 2 ans ou plus de traitement avec lenvatinib chez les participants adultes atteints d'un mélanome non résecable ou avancé qui ont été exposés à des agents anti-PD-1/L1 approuvés pour un mélanome non résecable ou métastatique	26 décembre 2024
<b>Indication 4 Cancer bronchique</b>		
<b>LEAP 006</b> <b>NCT03829319</b>	Etude d'efficacité et de tolérance du pemetrexed + chimiothérapie à base de sel de platine + pembrolizumab avec ou sans lenvatinib chez les patients atteints d'un CBNPC en 1ère Ligne métastatique et non épidermoïde	21 août 2023
<b>LEAP 008</b> <b>NCT03976375</b>	Etude d'efficacité de pembrolizumab + lenvatinib versus le docétaxel chez les patients atteints d'un CPNPC évolutif après une chimiothérapie par doublet de platine et une immunothérapie	21 août 2023
<b>Indication 5 Cancer tête et cou</b>		
<b>LEAP 010</b> <b>NCT04199104</b>	Etude comparative de pembrolizumab versus pembrolizumab + lenvatinib en 1ère Ligne de traitement chez les patients PD-L1 positifs atteints d'un carcinome de la tête et cou récurrent ou métastatique.	13 avril 2024
<b>LEAP 009</b> <b>NCT04428151</b>	Etude d'efficacité de lenvatinib + pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie standard de soin et du lenvatinib seul chez les patients atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou métastatique qui ont progressé après un traitement de chimiothérapie de platine et un inhibiteur PD-1 ou PD-L1	18 août 2024
<b>Indication 6 Carcinome de l'œsophage</b>		
<b>LEAP 014</b> <b>NCT04949256</b>	Etude d'efficacité de pembrolizumab + lenvatinib + chimiothérapie versus pembrolizumab + chimiothérapie dans le traitement de 1ère Ligne des patients atteints d'un carcinome œsophagien métastatique	2 décembre 2025
<b>Indication 7 Cancer gastrique</b>		
<b>LEAP 015</b> <b>NCT04662710</b>	Etude d'efficacité et de tolérance du pembrolizumab + lenvatinib + chimiothérapie versus la chimiothérapie seule chez les patients atteints d'un cancer gastro-oesophagien avancé et/ou métastatique	31 décembre 2024
<b>Indication 8 Cancer colorectal</b>		
<b>LEAP 017</b> <b>NCT04776148</b>	Etude de lenvatinib + pembrolizumab versus le traitement standard chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique	13 mars 2024

## 3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<b>Objectif</b>		
L'objectif est d'évaluer l'efficience de lenvatinib en association avec pembrolizumab par rapport aux autres stratégies cliniquement pertinentes chez les patients adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires au stade avancé.	L'objectif de l'évaluation économique est restreint par rapport à l'AMM obtenue mais cohérent avec la demande de remboursement. Ainsi, l'évaluation porte uniquement sur les patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires au stade avancé.  La population d'analyse représente 70% de la population couverte par l'AMM.	Pas de réserve
<b>Choix structurants</b>		
<b>Type d'analyse</b> : Analyse coût-efficacité (ACE) + analyse coût-utilité (ACU)	Le type d'analyse est conforme aux recommandations.	Pas de réserve
<b>Perspective</b> : collective restreinte système de santé  La justification de l'industriel repose sur l'absence de données sur les conséquences de la maladie sur l'entourage des patients. Il n'est pas attendu d'impact important susceptible de favoriser le produit évalué de ce choix sur les résultats.	Le choix d'une perspective collective restreinte au système de santé est conforme aux recommandations.	Pas de réserve
<b>Horizon temporel</b> : durée déterminée fixée à 15 ans, justifié par l'industriel en raison de :  <ul style="list-style-type: none"> <li>– L'âge moyen des patients de l'essai clinique pivot CLEAR à l'inclusion (62 ans) et l'espérance de vie à la naissance ;</li> <li>– Dans l'essai CLEAR, au <i>cut-off</i> du 31/03/2021, 70% et 66% des patients, respectivement des bras lenvatinib + pembrolizumab et sunitinib sont vivants, et la médiane de SG n'est pas atteinte dans aucun des deux bras ; La proportion de patients survivants à long terme serait non négligeable ;</li> <li>– La cohérence avec les précédentes évaluations médico-économiques de la HAS dans le cancer du rein avancé ou métastatique en 1<sup>re</sup> ligne (15 ans) ;</li> <li>– la durée de 15 ans reflète les différences importantes de bénéfices et de coûts entre les traitements du fait de la chronicité de la maladie.</li> </ul>	L'horizon temporel retenu et réduit à 15 ans est acceptable, compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>– De l'âge moyen des patients de l'essai clinique pivot CLEAR ;</li> <li>– Des données cliniques disponibles de survie des patients en 1<sup>re</sup> ligne dans la littérature ;</li> <li>– Des données cliniques de l'essai clinique pivot CLEAR, et notamment de la médiane de survie globale non atteinte pour les deux bras. L'analyse de sensibilité en scénario retenant un horizon temporel de 10 ans permet d'explorer l'incertitude autour de ce paramètre.</li> </ul>	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><i>Analyse de sensibilité : 10 ans (pas de modification de la frontière d'efficacité) ; 20 ans (pas de modification de la frontière d'efficacité).</i></p>		
<p><b>Actualisation</b> : taux de 2,5 %</p> <p><i>Analyses de sensibilité frontière d'efficacité inchangée – Lenvatinib + pembrolizumab dominé dans les analyses suivantes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Taux d'actualisation fixé à 0% ;</li> <li>– Taux d'actualisation fixé à 4,5%</li> </ul>	<p>Le taux d'actualisation est conforme aux recommandations.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Population d'analyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Analyse de référence sur la population totale</b></li> </ul> <p><b>Population d'analyse</b> : les patients adultes en 1<sup>re</sup> ligne de traitement atteints d'un carcinome rénal à cellules claires au stade avancé.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Analyse complémentaire sur les sous-groupes</b></li> </ul> <p><b>Sous-population d'analyse</b> : selon le score pronostique pour considérer l'indication restreinte de l'association nivolumab + ipilimumab au score pronostique intermédiaire/défavorable. Ainsi, les données utilisées reposent sur les critères de stratification du score pronostique MSKCC de l'essai clinique CLEAR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Population avec un score pronostic favorable ;</li> <li>– Population avec un score pronostic intermédiaire/défavorable</li> <li>– Population avec un score pronostic intermédiaire ;</li> <li>– Population avec un score pronostic défavorable.</li> </ul> <p><i>Analyse en sous-groupes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>pronostic favorable : frontière d'efficacité constituée par sunitinib et pazopanib. L'association lenvatinib + pembrolizumab est strictement dominée par pazopanib ;</i></li> <li>• <i>pronostics intermédiaire et défavorable : frontière d'efficacité constituée par pazopanib, sunitinib, nivolumab + ipilimumab et pembrolizumab + axitinib. L'association lenvatinib + pembrolizumab est dominée par nivolumab + ipilimumab ;</i></li> <li>• <i>pronostic intermédiaire : frontière d'efficacité constituée par sunitinib, pazopanib et nivolumab + ipilimumab. L'association lenvatinib + pembrolizumab est strictement dominée par nivolumab + ipilimumab ;</i></li> </ul>	<p>En analyse de référence, la population totale quel que soit le score pronostic est considérée, en cohérence avec la demande de remboursement</p> <p>Sous réserve de disponibilité des données, il est pertinent de recourir à des analyses en sous-groupes en analyse de référence, notamment lorsque les comparateurs entre ces sous-groupes diffèrent.</p> <p>L'analyse de référence sur la population totale soit recevable, bien que seulement environ 73% de la population totale de l'essai CLEAR réponde à l'indication de l'association nivolumab + ipilimumab (pronostics intermédiaires et défavorables). En effet, l'association nivolumab + ipilimumab est retenue dans l'analyse alors qu'elle n'est pas recommandée pour les patients ayant un score pronostic favorable, représentant 27% selon la classification MSKCC et 33% (selon la classification IMDC) de la population de l'essai clinique CLEAR. De ce fait, les résultats de l'analyse économique sont exprimés en fonction de l'association nivolumab + ipilimumab, bien que celle-ci soit non pertinente pour une partie de la population.</p> <p>Concernant les analyses en sous-groupes stratifiées selon le score pronostic, les résultats exploratoires sur la SSP et la SG en fonction du critère pronostic MSKCC suggèrent une amélioration de la SSP et de la SG dans le groupe lenvatinib + pembrolizumab par rapport au groupe du sunitinib, quel que soit le pronostic (HR&lt;1), à l'exception de la SG pour le score pronostic favorable (HR non significatif).</p> <p>Pour conclure, l'analyse intègre un comparateur qui n'est pas recommandé chez 27% des patients de l'essai clinique CLEAR et pour lesquels la survie globale ne semble pas être en faveur du produit évalué (analyse exploratoire). L'incertitude associée à ce choix a été explorée par des analyses de sensibilité en scénario dans lesquelles l'association lenvatinib + pembrolizumab reste dominée.</p>	<p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>pronostic défavorable : frontière d'efficience constituée par sunitinib et cabozantinib + nivolumab. L'association lenvatinib + pembrolizumab est strictement dominée par cabozantinib + nivolumab.</i></li> </ul>						
<p><b>Options comparées</b></p> <p>Le choix des comparateurs repose sur les recommandations cliniques de l'AFU, de l'ESMO, de l'EAU, de l'étude de marché IQVIA et de l'avis d'experts cliniques. (cf Tableau 5)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Analyse de référence sur la population totale</b></li> </ul> <p>Intervention évaluée : association lenvatinib + pembrolizumab</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>Quel que soit le pronostic</b></p> <p>Comparateurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pembrolizumab + axitinib ;</li> <li>– Sunitinib ;</li> <li>– Pazopanib ;</li> <li>– Nivolumab + ipilimumab ;</li> <li>– Nivolumab + cabozantinib.</li> </ul> </div> <p>Les comparateurs suivants sont exclus de l'analyse de référence :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bévacizumab + interféron alpha, qui n'est plus inscrit sur la liste en sus ;</li> <li>– Temozolomide, qui n'est plus utilisé en France et était spécifique pour les patients à pronostic défavorables et partiellement pour les patients intermédiaires ;</li> <li>– Avelumab et axitinib, qui n'est pas agréé aux collectivités ;</li> <li>– Cabozantinib et tivozanib ne sont pas recommandés pour leur utilisation en monothérapie.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Analyse complémentaire sur les sous-groupes</b></li> </ul> <p>Intervention évaluée : association lenvatinib+pembrolizumab</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"><b>Pronostic favorable :</b></td> <td style="width: 50%;"><b>Pronostic intermédiaire/défavorable :</b></td> </tr> <tr> <td>Comparateurs</td> <td>Comparateurs</td> </tr> </table> </div>	<b>Pronostic favorable :</b>	<b>Pronostic intermédiaire/défavorable :</b>	Comparateurs	Comparateurs	<p>La méthode de sélection des comparateurs est acceptable. L'association avelumab + axitinib n'est pas mentionnée dans les recommandations cliniques. Bevacizumab+ interféron et temsirolimus semblent avoir une place très marginale dans la stratégie thérapeutique. Les monothérapies cabozantinib et tivozanib ne sont pas utilisées dans cette indication.</p> <p>L'exclusion de ces comparateurs est jugée acceptable au regard des éléments présentés.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<b>Pronostic favorable :</b>	<b>Pronostic intermédiaire/défavorable :</b>					
Comparateurs	Comparateurs					

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pembrolizumab + axitinib</li> <li>- Sunitinib</li> <li>- Pazopanib</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pembrolizumab + axitinib</li> <li>- Sunitinib</li> <li>- Pazopanib</li> <li>- Nivolumab + ipilimumab</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : la frontière d'efficace est modifiée dans les analyses suivantes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>exclusion de nivolumab + ipilimumab dans la population totale : frontière constituée de pazopanib et cabozantinib + nivolumab ;</i></li> <li>- <i>exclusion de nivolumab + cabozantinib dans la population totale : frontière constituée de pazopanib, cabozantinib + nivolumab et lenvatinib + pembrolizumab ;</i></li> <li>- <i>exclusion de nivolumab + ipilimumab et nivolumab + cabozantinib : pazopanib, pembrolizumab + axitinib et lenvatinib + pembrolizumab ;</i></li> <li>- <i>inclusion de temsirolimus dans la sous-population ayant un risque défavorable selon score MSKCC : cabozantinib + nivolumab ; sunitinib ;</i></li> </ul>		

### Modélisation

**Population simulée :** population ITT de l'essai clinique CLEAR, incluant 355 patients dont 49 français ; utilisation du poids moyen des patients français et de l'âge moyen des patients totaux de l'essai clinique CLEAR (80 kg ; 62 ans)

**Analyse de la représentativité (cf Tableau 6) :** les caractéristiques des patients inclus dans l'essai ont été comparées à celles de :

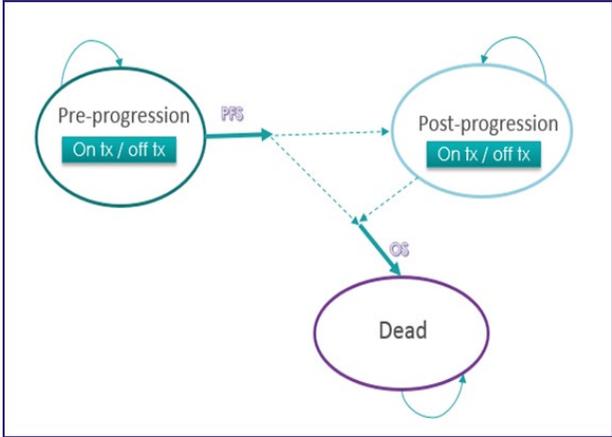
- Patients français de l'essai clinique CLEAR ;
- L'étude SANTORIN (Noize P, 2017) : étude multicentrique, observationnelle, de cohorte et ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance en conditions réelles d'utilisation du sunitinib en 1<sup>re</sup> ligne de traitement du CCR métastatique ;
- L'étude de Maroun et al (Maroun R, 2018 et 2017) : analyse d'une cohorte rétrospective de patients français réalisée à partir de la base de données SNIIRAM Ile-de-France ayant pour objectif de décrire la prise en charge des patients atteints de CCR métastatique(mRCC) bénéficiant d'un traitement systémique de 1<sup>er</sup> ligne
- L'étude de Thiery-Vuillemin (Thiery-Vuillemin A, 2020) : étude rétrospective sur tous les patients ayant un carcinome à cellules rénales confirmé et

De manière générale, la description des caractéristiques de la population simulée est claire et cohérente avec la population d'analyse de l'indication faisant l'objet de la demande de remboursement. Concernant l'analyse de la représentativité, la population simulée par rapport aux patients français traités en pratique courante semble globalement acceptable. Néanmoins, il est à noter quelques différences, à savoir :

- Les patients de l'essai clinique pivot CLEAR sont légèrement plus jeunes. Les analyses de sensibilité en scénario montrent un faible impact de l'âge sur les résultats ;
- Les patients de l'essai clinique pivot CLEAR sont généralement en meilleur état de santé du fait du critère d'inclusion ;
- La répartition des patients entre les groupes pronostiques dans l'essai clinique est cohérente avec celle rapportée dans la cohorte de Gustave Roussy, mais relativement hétérogène selon les études de la littérature rapportées.
- Le poids des patients français de l'essai retenu en analyse de référence est plus élevé que la moyenne française. Toutefois, au regard de l'analyse de sensibilité en scénario fournie, ce paramètre a un impact très limité sur les résultats.

Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>débutant une 1<sup>re</sup> ligne de traitement métastatique entre 2007 et 2015, à l'hôpital de Besançon ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– L'étude de Oudard (Oudard et al 2016): étude observationnelle chez 52 patients français atteints de cancer du rein métastatique afin de tester l'efficacité et la tolérance d'un retraitement par sunitinib en 3<sup>ème</sup> ligne entre janvier 2006 et mai 2013 ;</li> <li>– L'étude de Oudard (Oudard et al 2016) : étude rétrospective et non interventionnelle chez 165 patients atteints de cancer du rein métastatique évaluant des séquences de traitements par évérolimus ;</li> <li>– L'étude Matias (Matias et al.2017) : étude prospective des patients atteints de mRCC traités par axitinib en deuxième ligne ou ligne ultérieure de traitement à Gustave Roussy ;</li> <li>– L'étude Joly (Joly et al. 2017) : étude multicentrique, prospective et observationnelle française chez 274 patients atteints de mRCC qui ont reçu de l'évérolimus après un traitement de première ligne par un facteur de croissance (VEGF) en première intention.</li> </ul> <p><i>Analyse de sensibilité : frontière d'efficience inchangée – Lenvatinib+ pembrolizumab dominé dans les analyses suivantes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– âge des patients de 60,8 ans ; âge des patients de 68 ans ;</li> <li>– utilisation du poids moyen de la population française 72,4 kg</li> </ul>		
<p><b>Modèle et états de santé :</b> Modèle de survie partitionnée de type « aire sous la courbe (AUC) », comportant 3 états de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– La survie sans progression (SSP) ;</li> <li>– La survie post-progression (SPP) ;</li> <li>– Le décès.</li> </ul> <p>L'industriel justifie la structure et le type du modèle retenue au regard de la cohérence avec l'histoire naturelle de la maladie, des données disponibles ainsi que des modèles évalués par la HAS au sein de la même indication.</p> <p><b>Structure du modèle :</b></p>	<p><b>Structure du modèle</b></p> <p>La structure du modèle et les états de santé sont standards en oncologie et adaptés à la simulation d'une 1<sup>re</sup> ligne de traitement et de son impact sur la progression et la survie globale, telles qu'observées dans l'essai clinique.</p> <p><b>Type de modèle</b></p> <p>Le choix du modèle implique de faire l'hypothèse d'une mortalité spécifique à la maladie. Or, les médianes de survie globales des bras de traitement ne sont pas atteintes, bien qu'une amélioration statistiquement significative sur la survie globale en faveur de lenvatinib + pembrolizumab soit démontrée, ainsi la réalisation d'un modèle AUC constitue une hypothèse forte.</p> <p>De plus, dans un contexte où de nombreux traitements de 2<sup>nd</sup> ligne sont disponibles et dépendants de la 1<sup>re</sup> ligne reçue, un modèle prenant en compte des séquences de traitement serait plus susceptible de représenter l'histoire naturelle de la maladie et l'effet respectif des traitements successifs. En effet, la durée de l'essai conduit à</p>	<p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	<p>n'observer un traitement de deuxième ligne que chez 37% des patients dans le bras lenvatinib + pembrolizumab et 62% dans le bras sunitinib. Toutefois, cela nécessiterait de disposer de sources de données externes multiples.</p> <p>Une incertitude importante persiste sur les résultats compte tenu de l'absence de prise en compte de l'efficacité spécifique des traitements ultérieurs, accentuée par des données de survie globale dont la médiane de survie n'est pas atteinte dans les deux bras de traitement.</p>	
<p><b>Événements intercurrents</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Effets indésirables :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Sélection des EIs de la 1<sup>re</sup> ligne de traitement :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Sunitinib et Lenvatinib + Pembrolizumab :</i> fréquence &gt;10% pour les EI de grade 1-2 et &gt;1 % pour les EI de grade 3-4. L'information étant plus détaillée dans l'essai CLEAR que dans les études issues de la littérature, un coefficient correcteur a été appliqué.</li> <li>- <i>Autres comparateurs :</i> fréquences issues des essais cliniques respectivement des traitements.</li> </ul> </li> <li>– <i>Sélection des EIs des lignes ultérieures :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour sunitinib et pazopanib : application des fréquences des EI de la 1<sup>re</sup> ligne à la 2<sup>e</sup> ligne.</li> </ul> </li> <li>– <i>Intégration :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Impact sur l'utilité et les coûts pour les EI de grade 3 et 4 et impact uniquement sur les coûts pour les EI de grade 1 et 2 ;</li> <li>- Prise en compte des EI uniquement au 1<sup>er</sup> cycle de la modélisation.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <b>Arrêts de traitement :</b> La durée de l'ensemble des traitements modélisés a été considérée équivalente à la SSP.</li> </ul>	<p>Cf méthode d'estimation des événements intercurrents</p>	<p>Pas de réserve</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Traitement post-progression :</b></li> <li>– Proportion de patients recevant un traitement de 2<sup>e</sup> ligne : issue de l'essai clinique CLEAR;</li> <li>– Distribution des traitements de 2<sup>e</sup> ligne : observée dans l'essai clinique CLEAR ;</li> <li>– Durée des traitements ultérieurs : issue des essais cliniques de 2<sup>e</sup> ligne</li>   <li><i>Analyse de sensibilité : frontière d'efficacité inchangée – Lenvatinib+ pembrolizumab dominé dans les analyses suivantes :</i></li> <li>– utilisation des courbes de TTD ;</li> <li>– proportion de patients recevant une 2L issue d'une moyenne pondérée des essais de la littérature ; ,</li> <li>– proportion de patients recevant une 2L issue de Thiery-Vuillemin et al 2018 ;</li> <li>– répartition des traitements de 2L issues des différents essais de traitement de 1<sup>re</sup> ligne;</li> <li>– répartition issue d'une étude de marché + avis d'experts ;</li> <li>– durées de traitements de 2L issues de l'essai clinique CLEAR.</li> <li>–</li> </ul>		
<p><b>Gestion de la dimension temporelle</b></p> <p><b>Durée de simulation :</b> 15 ans</p> <p><b>Cycles :</b> 1 semaine avec correction de demi-cycle</p> <p><b>Hypothèses d'extrapolation :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Extrapolation des données d'efficacité au-delà de la durée des essais, fondée sur des fonctions paramétriques pour la SSP et la SG ;</li> <li>– Extrapolation des courbes de survie des autres comparateurs : application des effets relatifs aux courbes de survies extrapolées de lenvatinib + pembrolizumab ;</li> <li>– L'effet traitement relatif est supposé maintenu dans le temps ; L'industriel justifie ce choix au regard des données de l'essai CLEAR qui ne montre pas clairement que l'effet traitement s'estompe. De plus, des données à long terme (5 ans) de l'essai Checkmate-214 montrent que l'effet traitement semble se maintenir.</li> </ul>	<p>La durée de simulation est en cohérence avec l'horizon temporel retenu.</p> <p>La durée des cycles est adaptée à l'évaluation.</p> <p><b>Intégration de l'effet traitement dans le temps</b></p> <p>Au regard de la durée médiane de suivi de l'essai clinique CLEAR pour la SG (34 mois), le maintien de l'effet traitement sur toute la durée de l'horizon temporel (180 mois) est source d'incertitude qui n'a été que partiellement explorée dans l'analyse économique. En effet, une seule analyse de sensibilité en scénario a été proposée testant une équivalence d'efficacité sur le risque de décès entre l'association lenvatinib + pembrolizumab et celle de sunitinib à partir de la semaine 144. L'argumentaire de l'industriel sur le rationnel de ne pas intégrer en analyse de référence une perte de l'effet traitement au cours de l'horizon temporel n'est pas recevable. De plus, aucune perte d'effet traitement n'a été modélisée et testée pour la SSP.</p>	<p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Les scores d'utilité sont liés aux états de santé et sont invariants dans le temps ;</li> <li>– Les coûts de traitement sont appliqués selon la durée de la SSP et sont constants au cours du temps. Les coûts de suivi sont également supposés constants au cours du temps.</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : diminution de l'effet du traitement appliquée à 144 semaines pour la survie globale (~33 mois) pour correspondre au moment où les données de mars 2021 sur la SG de l'essai CLEAR semblent commencer à converger (frontière d'efficacité inchangée et Lenvatinib + pembrolizumab dominé)</i></p>		
<p><b>Méthodes d'estimation des probabilités de transition / des courbes de survie</b></p> <p><b>Sources de données :</b></p> <p>Lenvatinib + pembrolizumab est comparée de manière :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– directe au sunitinib grâce à l'essai clinique CLEAR ;</li> <li>– indirecte au pazopanib, pembrolizumab + axitinib, nivolumab + ipilimumab et cabozantinib + nivolumab grâce à une méta-analyse en réseau (Figure 1), intégrant 19 comparateurs pour la SSP et 13 comparateurs pour la SG, selon l'approche bayésienne utilisée pour dériver les HR de SG et SSP de tous les comparateurs vs lenvatinib + pembrolizumab. Sunitinib a été défini comme traitement de référence de la NMA du fait de sa place centrale au sein du réseau.</li> </ul> <p><b>Méthode d'estimation des courbes de survie</b></p> <p><b>Analyse de référence (population totale)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Estimation des courbes de survie pour les traitements de l'essai clinique CLEAR :</li> <li>– <b>SSP</b> : Le graphique des log des risques cumulés (Figure 2) montrent que les courbes de lenvatinib + pembrolizumab et de sunitinib ne s'éloignent qu'après environ huit semaines. L'évaluation de l'hypothèse du risque proportionnel par le test des résidus de Schoenfeld suggère que l'hypothèse du risque proportionnel se vérifie (<math>p &gt; 0,05</math>) et que les modèles paramétriques avec distribution jointe pour le lenvatinib + pembrolizumab et le sunitinib sont appropriés (Figure 3 Figure 4). Sélection</li> </ul>	<p><b>Méta-analyse</b></p> <p>Le guide méthodologique précise que l'effet traitement est à appliquer versus l'intervention historique ou la plus utilisée en pratique clinique courante, sunitinib dans le cadre de ce dossier, et de manière homogène pour toutes les interventions. L'industriel a appliqué le HR versus lenvatinib + pembrolizumab qui n'est pas le traitement de référence.</p> <p>De plus, l'effet traitement de lenvatinib + pembrolizumab par rapport à sunitinib est estimé à partir de l'essai clinique CLEAR et non à partir de la méta-analyse, induisant une hétérogénéité dans l'intégration de l'effet traitement.</p> <p>Enfin, l'hypothèse des risques proportionnels n'étant pas vérifiée pour l'ensemble des études incluses dans le réseau, la réalisation d'une MAR bayésienne en appliquant les HR n'est pas recevable. Une méta-analyse en réseau permettant l'intégration d'un HR non constant aurait dû être privilégiée en analyse de référence.</p> <p>La méthode des polynômes fractionnaires n'a pas été retenue en raison de sa non-plausibilité clinique selon l'industriel, ce qui n'est pas un argument suffisant au regard de l'incohérence méthodologique. De plus, d'autres méthodes (Ouwens et al.) auraient pu être testées ou <i>a minima</i> discutées.</p> <p>De plus, des éléments concernant la méthode de la méta-analyse en réseau sont manquants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les modificateurs de l'effet traitement peuvent générer un biais important sur les résultats d'une méta-analyse. L'industriel ne présente aucune analyse quantitative permettant d'identifier les modificateurs de l'effet traitement, en l'expliquant par la faible puissance statistique des tests. Cet argument n'est pas suffisant et une analyse qualitative en ayant recours à une revue de la littérature auraient pu être mobilisée. Ainsi, en l'absence de l'ensemble des informations nécessaires à l'évaluation</li> </ul>	<p>Réserve majeure</p> <p>Réserve importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>de la fonction paramétrique log-Normale selon la qualité de l'ajustement statistique AIC/BIC (Tableau 7) et sur la plausibilité clinique.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>SG</b> : Avec les données de mars 2021 de l'essai CLEAR, les graphiques des log des risques cumulés pour les deux bras de traitement (Figure 5) apparaissant non parallèles. L'évaluation de l'hypothèse des risques proportionnels par le test des résidus de Schoenfeld suggère que l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas validée (<math>p &lt; 0,05</math>) et qu'une modélisation indépendante est à réaliser pour la SG (Figure 6 Figure 7). Sélection de la fonction paramétrique exponentielle pour les 2 bras selon la plausibilité clinique.</li> <li>– Estimation des courbes de survie pour les autres traitements :</li> </ul> <p>L'efficacité relative est issue de la méta-analyse en réseau, supposant des risques constants. La NMA comprenait une étude de faisabilité pour évaluer la comparabilité de la population de CLEAR avec d'autres sources d'efficacité sélectionnées comme comparateurs. Pour chaque comparateur, le HR par rapport à la courbe de SSP et de SG de référence (lenvatinib + pembrolizumab) a été extrait de la NMA et utilisé dans le modèle.</p> <p>Dans la mesure où l'hypothèse des risques proportionnels n'était pas vérifiée pour l'ensemble des études du réseau, la modélisation de HR variants dans le temps à l'aide de polynômes fractionnés (PF) est la mieux adaptée.</p> <p>Les résultats étant considérés peu plausibles cliniquement, voire irréalistes, les comparaisons basées sur la NMA avec polynômes fractionnés n'ont pas été utilisés dans le modèle.</p> <p><b>Analyses exploratoires (sous-groupes)</b></p> <p>Compte tenu de l'absence de données pour l'ensemble des comparateurs, les analyses par PF n'ont pu être menées : ainsi, une méta-analyse bayésienne a été réalisée.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Sous-population à pronostic favorable</b></li> <li>– <b>Sous-population à pronostic intermédiaire/défavorable</b> : les données de SSP et SG de pazopanib ne sont pas disponibles pour le sous-groupe intermédiaire/défavorable. Une hypothèse d'équivalence au sunitinib est formulée ;</li> </ul>	<p>des biais potentiels, l'évaluation de la robustesse de la méta-analyse est impossible.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– La méta-analyse intègre 22 comparateurs dont certains ne sont pas des comparateurs pertinents pour la France. Ce choix induit une complexité du réseau et une hétérogénéité dans les méthodes d'estimations des effets traitement pour la SSP et la SG pour les raisons suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre de comparateurs différents (19 comparateurs pour la SSP et 13 comparateurs pour la SG) ;</li> <li>• Méthodologies d'estimations différentes (effet fixes pour la SG et effets aléatoires pour la SSP) ;</li> </ul> </li> <li>– Enfin, considérer que les scores pronostics IMDC et MSKCC soient équivalents dans la méta-analyse semble avoir un impact non négligeable sur les résultats des analyses exploratoires en sous-groupes, les résultats sont sensiblement différents. En effet, la frontière d'efficacité peut être modifiée selon le score utilisé, sans toutefois ramener l'association lenvatinib + pembrolizumab sur la frontière</li> </ul> <p>Pour l'ensemble de ces raisons, la méta-analyse présentée par l'industriel n'est pas correctement conduite et ses résultats sont entachés d'incertitude.</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Sous-population à pronostic intermédiaire</b> : les données de SSP pour nivolumab + ipilimumab ne sont pas disponibles pour le sous-groupe intermédiaire. Une hypothèse d'équivalence à lenvatinib + pembrolizumab est formulée ;</li> <li>– <b>Sous-population à pronostic défavorable</b> : les données de SSP pour nivolumab + ipilimumab ne sont pas disponibles pour le sous-groupe défavorable. Une hypothèse d'équivalence à lenvatinib + pembrolizumab est formulée ;</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : frontière d'efficacité inchangée – Lenvatinib+ pembrolizumab dominé dans les analyses suivantes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– SSP log-logistique</li> <li>– modélisation dépendante de la SG à partir d'une distribution Weibull ;</li> <li>– extrapolations ajustées sur les traitements ultérieurs à partir d'une loi exponentielle pour la SG (50% recevant 2L) ; à partir d'une loi weibull pour la SG (0% recevant 2L)</li> </ul> <p><i>frontière d'efficacité modifiée dans les analyses suivantes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– SSP exponentielle – SG log-normale – SG log-logistique</li> <li>– extrapolations ajustées sur les traitements ultérieurs à partir d'une loi weibull pour la SG (50% recevant 2L) ; à partir d'une loi exponentielle pour la SG (0% recevant 2L)</li> </ul>		
<p><b>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</b></p> <p><b>Effets indésirables :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Sunitinib et Lenvatinib + Pembrolizumab</i> : Sélection sur une fréquence &gt;1 % pour les EI de grade 3-4 et &gt;10% pour les EI de grade 1-2. L'information étant plus détaillée dans l'essai CLEAR que dans les études issues de la littérature, un coefficient correcteur a été appliqué (la méthodologie de ce coefficient correcteur détaillée ainsi que la proportion d'EI simulée est présenté dans le complément C).</li> <li>– <i>Autres comparateurs</i> : Les probabilités de survenue des EI pour tous les autres comparateurs ont été extraites des publications relatives à leurs essais cliniques respectifs.</li> </ul>	<p><b>Effets indésirables</b></p> <p>Afin d'assurer une homogénéité dans l'intégration des EIs l'application d'un coefficient correcteur est acceptable. D'autant que ce choix est justifié et testé au sein d'une analyse de sensibilité soulignant l'absence de modification de la frontière d'efficacité.</p> <p><b>Durée de traitement</b></p> <p>La méthode d'estimation de la durée de traitement est jugée recevable. Cette approximation ne permet pas de refléter complètement la pratique clinique attendue, puisque le motif d'arrêt de traitement peut également être pour d'autres raisons que la progression de la maladie. Dans l'essai clinique CLEAR, une interruption de traitement est observée avant progression chez 36% des patients, majoritairement en raison d'un EI ou du choix du patient. Par conséquent, considérer la durée de traitement équivalente à la durée de survie sans progression, revient à surestimer les coûts d'acquisition de près de 8 mois pour lenvatinib + pembrolizumab et à sous-estimer les coûts de 2 mois</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>La fréquence des EI est appliquée en une seule fois au 1<sup>er</sup> cycle du modèle. Ce choix est justifié par le fait que les évènements arrivent majoritairement en début du traitement.</p> <p><b>Durée de traitement :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitements en 1<sup>ère</sup> ligne : équivalente à la survie sans progression pour l'ensemble des comparateurs ; et règle d'arrêt de traitement pour : <ul style="list-style-type: none"> <li>• pembrolizumab : durée maximale de 2 ans ;</li> <li>• nivolumab + ipilimumab : Une durée maximale de traitement de 12 semaines est considérée. Au-delà de ces 12 semaines, administration de nivolumab en monothérapie, avec règle d'arrêt à 2 ans.</li> <li>• Nivolumab + cabozantinib : durée maximale de 2 ans.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Traitements en post-progression :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proportion de patients recevant une 2<sup>e</sup> ligne : 66,3% (moyenne pondérée issue de l'essai clinique CLEAR entre les deux bras de traitement)</li> <li>- Proportion indépendante du traitement en 1<sup>re</sup> ligne, par cohérence avec les avis publiés dans cette indication</li> <li>- Distributions des traitements ultérieurs : selon l'essai clinique CLEAR pour lenvatinib + pembrolizumab et sunitinib. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Application d'une distribution équivalente à celle de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- lenvatinib + pembrolizumab pour nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib et nivolumab + cabozantinib ;</li> <li>- sunitinib pour pazopanib.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>En considérant une repondération si nécessaire selon l'hypothèse que les patients ne pouvaient pas avoir leur traitement de 1<sup>ère</sup> ligne en 2<sup>ème</sup> ligne.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Durée des traitements ultérieurs : selon l'essai clinique CLEAR pour lenvatinib + pembrolizumab et sunitinib ; et selon l'avis économique HAS de pembrolizumab + axitinib pour les autres comparateurs. Une équivalence est retenue dans tous les sous-groupes en raison du manque de données dans ces populations.</li> </ul> <p>Les distributions et les durées de traitements des lignes ultérieures sont présentées dans le complément C.</p>	<p>pour sunitinib. Ainsi, il n'est pas attendu que ce choix favorise le traitement évalué dans le cadre de ce dossier.</p> <p><b>Traitements en post-progression</b></p> <p>La méthode d'estimation de la proportion ainsi que de la distribution des traitements ultérieurs reçus à partir de l'essai CLEAR est acceptable au regard de la volonté de refléter la pratique clinique actuelle. Toutefois, la méthode d'estimation de la durée de traitement à partir des données des essais publiés en 2<sup>ème</sup> ligne introduit de l'hétérogénéité dans les méthodes utilisées alors que les durées observées dans l'essai CLEAR auraient pu être mobilisées en analyse de référence. Ce choix a été testé par l'industriel montrant une absence d'impact sur la frontière d'efficience.</p>	<p>Réserve mineure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><i>Analyse de sensibilité : frontière d'efficience inchangée – Lenvatinib+ pembrolizumab dominé dans les analyses suivantes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Intégration des évènements indésirables sans coefficient correcteur ; absence d'intégration des EI de grade 1-2 ;</i></li> <li>– <i>Proportions de patients avec 2L issue d'une moyenne pondérée des essais de la littérature ;</i></li> <li>– <i>Proportions de patients issue de Thiery-Vuillemein et al.2018 ;</i></li> <li>– <i>Distributions des traitements de 2L issues des différents essais des traitements de 1L ;</i></li> <li>– <i>Répartition issue d'une étude de marché + avis d'experts ;</i></li> <li>– <i>Durées de traitement des traitements de 2L issues de l'essai CLEAR ;</i></li> </ul>		

### Validation

<p><b>Validation technique</b> : contrôle qualité du modèle Excel réalisé par un évaluateur non en charge du développement du modèle (vérification des données d'entrée, test de la fonctionnalité du modèle test des valeurs extrêmes et validation de la programmation des analyses de sensibilité).</p> <p><b>Validation interne</b> : Une comparaison des données de SSP et SG simulées à 6 mois, 1 et 2 ans aux résultats des essais cliniques a été réalisée (Tableau 25 et Tableau 26).</p> <p><b>Validation externe</b> : comparaison des données de SG et de SSP estimées à partir du modèle avec les données observées au sein des différents essais clinique à long terme (Tableau 27 et Tableau 28).</p> <p><b>Validation croisée</b> : comparaisons des résultats de l'analyse à ceux des avis d'efficience dans le CCR de 1<sup>ère</sup> ligne (Tableau 29)</p>	<p><b>Validation technique</b></p> <p>La validation technique réalisée par l'industriel est acceptable</p> <p><b>Validation interne</b></p> <p>Le modèle sous-estime de manière importante la SSP des association nivolumab + ipilimumab et pembrolizumab + axitinib. L'origine de cette différence n'est pas analysée par l'industriel. L'intégration des données d'efficacité en considérant un HR constant, non représentatif de l'évolution de l'effet traitement de ces associations, pourrait expliquer cette sous-estimation.</p> <p><b>Validation externe</b></p> <p>Le modèle surestime la SG des patients traités par sunitinib, ce point peut s'expliquer par une évolution de la prise en charge avec aujourd'hui une majorité de patients qui reçoivent une ligne ultérieure à base d'immunothérapie. De plus, la proportion de patients de l'essai CLEAR de pronostique favorables est supérieure à celle observée dans les autres essais. Toutefois, la transposabilité des facteurs pronostiques des patients de l'essai CLEAR avec la population française est acceptable.</p>	<p>Réserve mineure</p>
--	---	------------------------

### Estimation de l'utilité

<p><b>Sources de données</b> :</p>	<p>De manière générale, la présentation de l'estimation des scores d'utilité est claire. Le taux de remplissage des données de qualité de vie est élevé au cours du temps. Néanmoins, l'estimation des scores d'utilités à partir des moyennes basées sur les données</p>	<p>Réserve importante</p>
------------------------------------	---	---------------------------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve						
<p>– Recueil de données d'utilité au cours de l'essai CLEAR via le questionnaire EQ-5D-3L. Les scores utilités moyens, indépendants des traitements, ont été appliqués à tous les patients de l'essai ;</p> <p>– Application de scores de désutilité liée aux EI issues de l'étude de Swinburn et al. Pour les EI de grade 3-4, non présentés dans l'étude de Swinburn et al., hypothèses d'équivalence de perte d'utilité avec d'autres EI retenues.</p> <p>– Ajustement des scores d'utilité des états de santé du modèle sur l'âge : alignement du décrétement sur l'évolution des utilités en fonction de l'âge en population générale calculé à partir de la publication Chang-Douglass 2020</p> <p><b>Scores d'utilité introduits dans le modèle</b></p> <table border="1" data-bbox="147 560 981 719"> <thead> <tr> <th>Etat de santé</th> <th>Utilité</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pre-progression</td> <td>0,752</td> </tr> <tr> <td>Post-progression</td> <td>0,666</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyses de sensibilité : frontière inchangée – Lenvatinib + pembrolizumab dominé dans les analyses suivantes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Utilité pré-progression spécifique à chaque traitement (immunothérapies vs VEGF)</i></li> <li>– <i>Scores d'utilité issus de la littérature : HAS PEM + AXI ; HAS NIVO + IPI ; De Groot et al. 2018 ;</i></li> <li>– <i>Désutilités non prises en compte ; Décrétement d'utilité lié à l'âge pris en compte avec la publication de Ara &amp; Brazier 2010 ou avec la publication de Szende ; Décrétement d'utilité lié à l'âge non pris en compte</i></li> </ul>	Etat de santé	Utilité	Pre-progression	0,752	Post-progression	0,666	<p>brutes, est peu robuste induisant de nombreux biais (absence de prise en compte de la corrélation intra-patient, absence de prise en compte de co-variables (caractéristiques ou événements) influençant la qualité de vie du patient). Ce choix n'a pas été testé par l'industriel et ainsi l'incertitude associée ne peut être explorée.</p>	
Etat de santé	Utilité							
Pre-progression	0,752							
Post-progression	0,666							
<p><b>Estimation des coûts</b></p> <p>Les coûts ont été exprimés en €2021 pour les coûts d'acquisition et en €2020 pour les autres postes de coûts.</p> <p><b>Coûts d'acquisition :</b> d'après le RCP et la base des médicaments BdM_IT intégrant une intensité de dose moyenne des études cliniques disponibles et un partage de flacons ont été considérés en analyse de référence ;</p> <p><b>Coûts d'acquisition des traitements administrés par voie orale</b></p> <table border="1" data-bbox="147 1353 981 1436"> <thead> <tr> <th>Traitement</th> <th>Prix PPTTC (avec honoraire de dispensation)</th> <th>Prix par unité (cp ou mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1L</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Traitement	Prix PPTTC (avec honoraire de dispensation)	Prix par unité (cp ou mg)	1L			<p>De manière générale, la présentation des coûts retenus dans la modélisation et leur valorisation sont clairement décrites.</p> <p>Il est recommandé de valoriser les ressources consommées en euros sur une année de référence Les coûts sont exprimés majoritairement en €2020. Dans le cadre d'un dépôt en décembre 2021 et dans la mesure où l'indice des prix à la consommation est disponible mensuellement, le choix fait par l'industriel ne semble pas recevable. Toutefois, il n'est pas attendu que ce choix n'ait d'impact important sur les résultats.</p>	Réserve mineure
Traitement	Prix PPTTC (avec honoraire de dispensation)	Prix par unité (cp ou mg)						
1L								

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve
Lenvatinib	€ █████ (B de 30 cp de 4 mg ou 10 mg)	█████ €/mg	<p>Concernant l'estimation du coût d'administration, l'industriel a choisi de retenir le coût complet avec structure pour les secteurs public et privé et non le coût complet hors structure comme le précise le guide méthodologique. En effet, les coûts estimés à partir de l'ENC permettent de valoriser au plus près du coût de production des séjours néanmoins certaines corrections sont à mener et notamment la prise en compte du coût complet hors structure.</p> <p>L'industriel a valorisé les EI à partir des données de la littérature plutôt qu'une valorisation basée sur les données d'hospitalisation de l'ENC.</p>	Réserve mineure
Sunitinib	3 753,55 € (B de 28 cp 50 mg)	2,681 €/mg		
Pazopanib	1 303,62 € / 2 549,60 € (B de 30cp ou 60cp 400mg)	0,107 €/mg		
Axitinib	3 228,27 € (B de 56 cp 5 mg)	11,530 €/mg		
Cabozantinib	4 841,99 € (B de 30 cp 40 ou 60 mg)	4,035 €/mg		
<b>Coûts d'acquisition des traitements administrés voie intraveineuse</b>				
<b>Traitement 1L</b>	<b>Prix PPTC (avec honoraire de dispensation)</b>	<b>Prix par unité (cp ou mg)</b>		
Pembro-lizumab	2 647,04 € (4 flacons de 25 mg/mL)	26,470 €/mg		
Ipilimumab	2 930, 27€ / 11 721,08€ (5 mg/ml flacon 10 ml ou 40)	58,61€ /mg		
Nivolumab	€ 2 481,18 (10 mg/ml flacon de 24 ml)	10,34€ /mg		
<p><b>Coût d'administration</b> : prise en compte des hospitalisations nécessaires pour l'administration de certains traitements. Valorisation via l'ENC 2018 – GHM « 28Z07Z Chimiothérapie pour tumeur, en séances » ;</p> <p><b>Suivi médical</b> : coût par état de santé hebdomadaire issu de la publication de Maroun et al. 2017 ;</p> <p><b>Événements indésirables</b> : selon la littérature et avis d'experts (avis économiques de TECENTRIQ et OPDIVO, Lafuma 2019, Chouaid 2017, Mickisch 2010 et Vouk 2016) ;</p> <p><b>Transport sanitaire</b> : DAMIR 2019, barème kilométrique et rapport de l'IGAS ;</p> <p><b>Soins de fin de vie</b> : selon la publication de Maroun et al. 2018.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : frontière inchangée – Lenvatinib+ pembrolizumab dominé dans les analyses suivantes :</i></p>				

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>– prise en compte du gaspillage, ,</li> <li>– intensité de dose de 100% pour lenvatinib ;</li> <li>– intensité de dose de 100% pour tous les comparateurs .</li> </ul>		

### Analyse de l'incertitude

**Choix structurants et modélisation** : horizon temporel, taux d'actualisation, population simulée, extrapolation de la PFS et de l'OS, traitements reçus en 2<sup>ème</sup> ligne, évènements indésirables, utilités, coûts, niveau de prix de lenvatinib (-30%, 20%, -10%, +10%)

**Analyse déterministe sur les paramètres** : bornes arbitraires (+/- 20%) ou bornes des IC<sub>95%</sub>. Variables testées : paramètres des modèles de survie, scores d'utilité et désutilités liées aux EI, coûts, proportion des patients recevant une ligne ultérieure, caractéristiques des patients,

**Analyse probabiliste (liste des variables incluses) :**

- Paramètres des fonctions paramétriques pour les données des bras de l'essai CLEAR : distribution normale multivariée
- Pour les autres comparateurs : HR constant associés à des lois log-normale
- Nombre d'EI : distribution log-normale
- Scores d'utilité et de désutilités : distribution Beta
- Coûts : distribution gamma

### Analyse déterministe

Une analyse univariée des paramètres spécifiques des fonctions de survie au sein de l'analyse de sensibilité déterministe a été conduite, dont la portée des conclusions est limitée dans la mesure où toutes choses égales par ailleurs, la survie simulée dépend de la variation simultanée des paramètres de la fonction paramétrique.

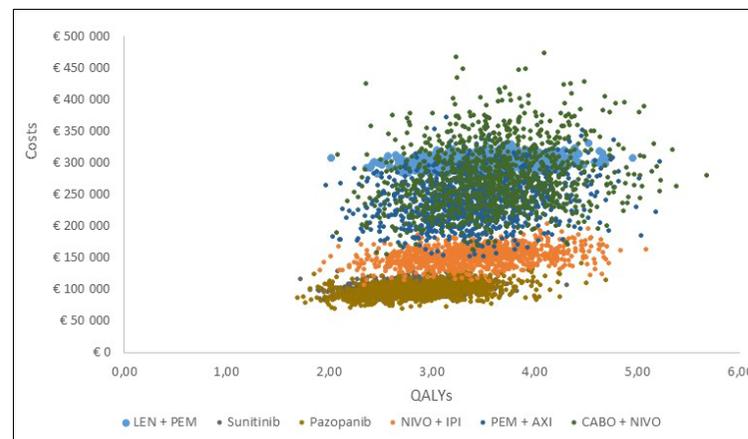
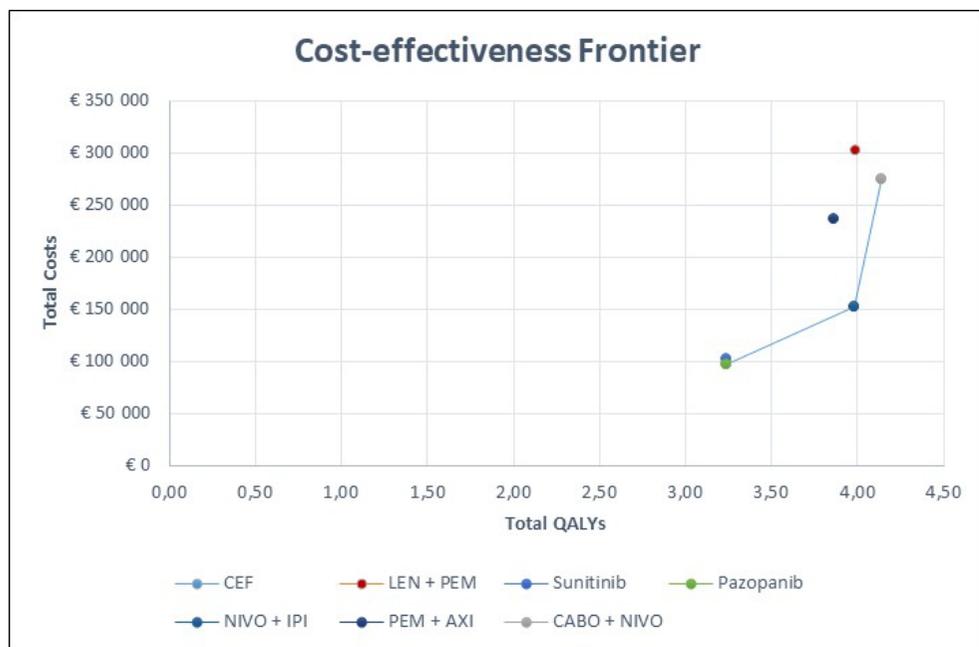
Réserve mineure

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

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée
<b>Résultats</b>						Plan coût-efficacité du RDCR (1000 itérations)
Lenvatinib + pembrolizumab est strictement dominé par nivolumab + ipilimumab.						
Interventions	Incr. Coût (€)	QALYs Incr	AV Incr.	RDCR (€/QALY)	RDCR (€/AV)	
Sunitinib	-	-	-	Dominé	Dominé	

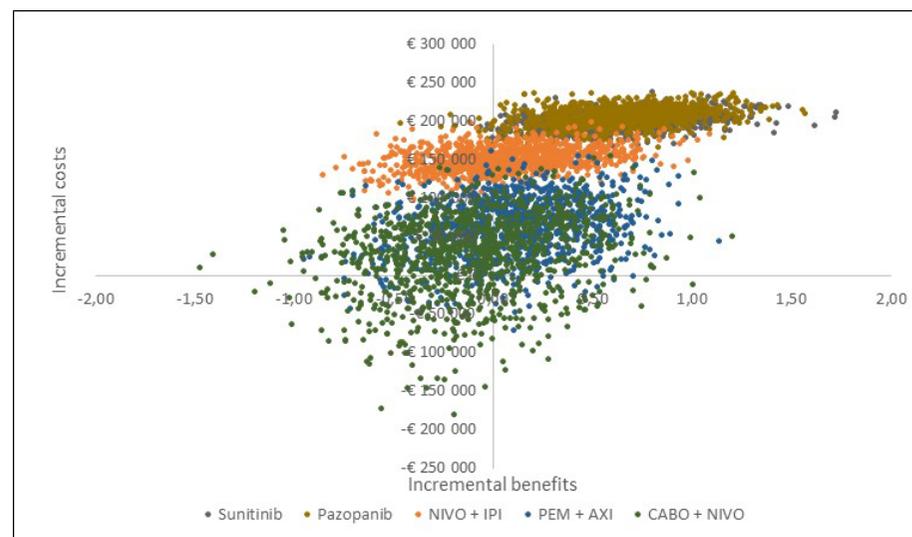
Pazopanib	Réf- rence	Référence	Réf- rence	Référence	Référence
PEM + AXI	-	-	-	Dominé	Dominé
NIVO + IPI	54 659	0,75	1,04	73 161	52 352
LEN + PEM	-	-	-	Dominé	Dominé
CABO + NIVO	122 388	0,16	0,17	783 098	711 811

### Frontière d'efficacité



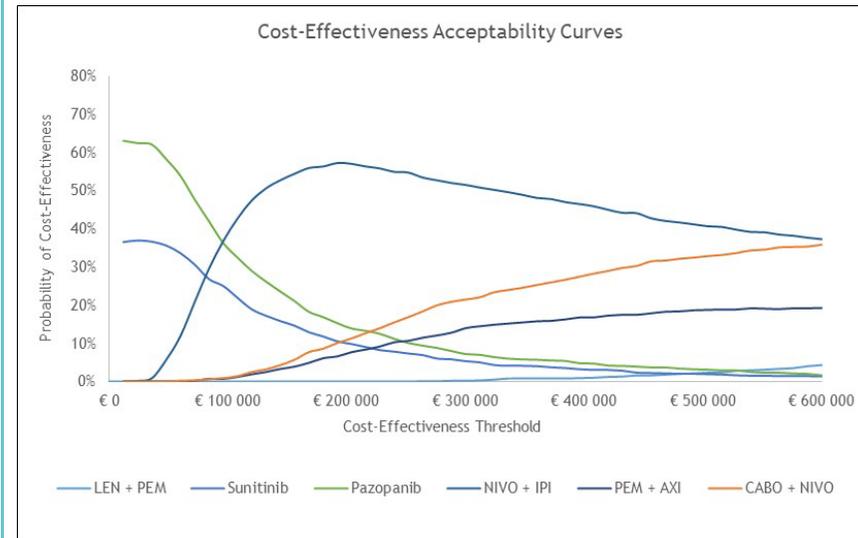
### Plan coût-efficacité incrémental de l'analyse probabiliste (QALYs et coûts incrémentaux vs LEN-PEM)

La majorité des points du plan coût-efficacité incrémental de l'analyse de référence sont en haut à droite pour lenvatinib + pembrolizumab par rapport à toutes les stratégies, sauf par rapport à la stratégie cabozantinib + nivolumab, pour laquelle 40% des points sont dans le cadran en bas à gauche « Moins cher, moins efficace ».



### Courbe d'acceptabilité

Pour une disposition à payer de 600 000 €/QALY, la probabilité que lenvatinib + pembrolizumab soit efficace est de 4,3%.



### Résultats par sous-population

#### Population favorable

Interventions	Coûts Incr.	QALYs Incr.	RDCR (€/QALY)
PEM + AXI	-	-	Dominé
Sunitinib	Référence	Référence	Référence
LEN + PEM	-	-	Dominé
CABO + NIVO	-	-	Dominé
Pazopanib	€ 5 040	0,59	€ 8 508

#### Population intermédiaire/défavorable

Interventions	Coûts Incr.	QALYs Incr.	RDCR (€/QALY)
Pazopanib	Référence	Référence	Référence
Sunitinib	€ 2 314	0,06	€ 39 169
LEN + PEM	-	-	Dominé
CABO + NIVO	-	-	Dominé
NIVO + IPI	€ 59 751	0,98	€ 61 174
PEM + AXI	€ 89 948	0,01	€ 14 665 215

#### Population intermédiaire

Intervention	Coûts Incr.	QALYs Incr.	RDCR (€/QALY)
Sunitinib	Référence	Référence	Référence
Pazopanib	€ 22	0,13	€ 166
CABO + NIVO	-	-	Dominé
LEN + PEM	-	-	Dominé
PEM + AXI	-	-	Dominé
NIVO + IPI	€ 68 692	0,95	€ 71 999

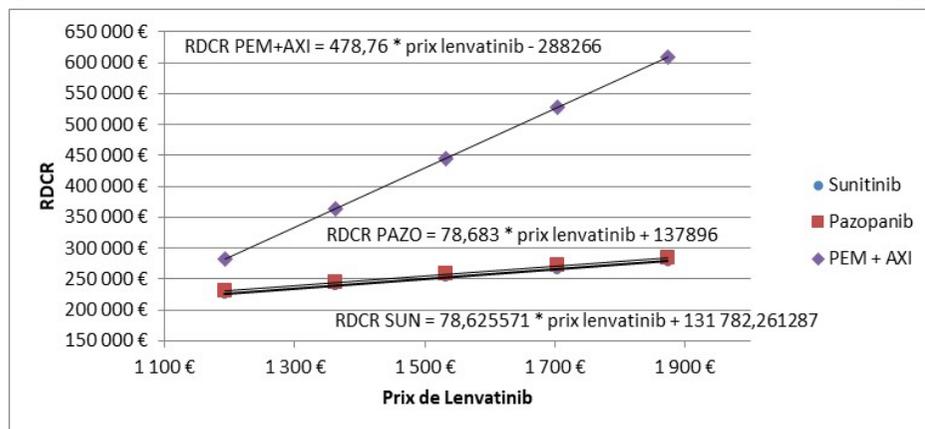
#### Population défavorable

Intervention	Incr. Coût Incr.	QALYs Incr.	RDCR (€/QALY)
Sunitinib	Référence	Référence	Référence
PEM + AXI	-	-	Dominé au sens large
NIVO + IPI	-	-	Dominé
LEN + PEM	-	-	Dominé
CABO + NIVO	€ 64 575	1,10	€ 58 613

#### Variation du RDCR en fonction du prix

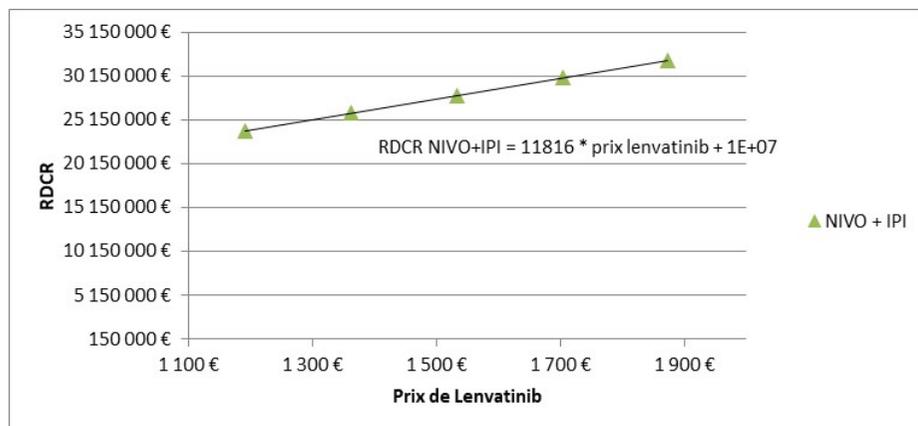
La relation entre le RDCR de sunitinib, pazopanib et pembrolizumab + axitinib par rapport à la stratégie lenvatinib + pembrolizumab et le prix de lenvatinib est illustrée par la figure ci-dessous. Pour nivolumab + ipilimumab, de part le niveau du RDCR très élevé, un autre graphique est réalisé. Pour cabozantinib + nivolumab, lenvatinib + pembrolizumab est toujours dominé ou « moins efficace » respectivement et le RDCR n'est donc pas interprétable.

#### RDCR de sunitinib, pazopanib et pembrolizumab+axitinib en fonction du niveau de prix de lenvatinib



#### RDCR de NIVO+IPI en fonction du niveau de prix de lenvatinib

Quel que soit le prix de lenvatinib, même à 0 €, l'association lenvatinib + pembrolizumab ne sera pas sur la frontière d'efficience.



### Analyse de l'incertitude

L'industriel a présenté les analyses de sensibilité déterministes de lenvatinib + pembrolizumab versus les traitements constituant la frontière d'efficience et non une analyse testant l'incertitude des paramètres sur les résultats des traitements constituant la frontière d'efficience.



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

### 4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

#### 4.1.1. Choix structurants

Tableau 5 : Synthèse de la sélection des comparateurs pertinents

Options thérapeutiques	Inclus / exclus	Taux d'utilisation en 1L en pratique courante en France d'après les experts	Justification	Impact sur la conclusion*
<b>Keytruda® (pembrolizumab) + Inlyta® (axitinib)</b>	OUI	Groupe favorable : > 90% Groupe intermédiaire et défavorable : > 45%	AMM : 26/08/2019 - Avis CT du 13 MAI 2020 ASMR III / SMR important  Traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, tous pronostics confondus (favorable, intermédiaire ou défavorable).  Traitement recommandé ccAFU/ESMO	
<b>Sutent® (sunitinib)</b>	OUI	Tout groupe: < 5%	Avis CT du 16 décembre 2015 ASMR III / SMR Important  Traitement recommandé ccAFU/ESMO	
<b>Votrient® (pazopanib)</b>	OUI	Groupes favorable et intermédiaire: < 5%	AMM : 11/01/2019 - Avis CT du 10 juillet 2019 ASMR modéré / SMR Important  Traitement recommandé ccAFU (IMDC favorable/ intermédiaire) /ESMO (tous niveaux de risque)	
<b>Opdivo® (nivolumab) + Yervoy® (ipilimumab)</b>	OUI	Groupe favorable : non recommandé Groupe intermédiaire et défavorable : ~45%	AMM obtenue en janvier 2019 chez les patients à risques intermédiaire + défavorable mais non pris en charge par la collectivité  Traitement recommandé ccAFU/ESMO (IMDC intermédiaire/ défavorable)	
<b>Cabometyx® (cabozantinib) + Opdivo® (nivolumab)</b>	OUI	Nouveau traitement (en cours d'évaluation)	AMM européenne comme traitement de première ligne pour les patients atteints d'un carcinome rénal avancé Etude pivotale de Phase III CheckMate 9ER  ESMO 2020 (pronostic favorable, intermédiaire et défavorable)	
<b>Torisel® (temsirolimus)</b>	Non	Plus utilisé en France	AMM et pris en charge par la collectivité chez les patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique (IMDC défavorable)	<b>Mineur</b>
<b>Cabometyx® (cabozantinib)</b>	Non	Non utilisé en monothérapie	AMM mais non pris en charge par la collectivité (SMR insuffisant, fev 2019)  Traitement recommandé ccAFU/ESMO (IMDC intermédiaire/ défavorable)	<b>Mineur</b>

<b>Fotivda® (tivozanib)</b>	Non	Non utilisé en monothérapie	AMM mais non pris en charge par la collectivité (SMR insuffisant, nov 2018)	<b>Mineur</b>
<b>Avastin® (bevacizumab) + Interféron alpha-2a</b>	Non	Plus inscrit sur la liste en sus	AMM : 14 décembre 2007 - Avis CT du 2 mars 2016 ASMR V / SMR important  Ce traitement est indiqué en première ligne chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique, avec un pronostic favorable ou intermédiaire	<b>Mineur</b>
<b>Bavencio® (avelumab) + Inlyta® (axitinib)</b>	Non	Pas agréé aux collectivités	Non agréé aux collectivités.  Des données cliniques sont disponibles Essai JAVELIN RENAL 101	<b>Mineur</b>
<b>Tecentriq® (atezolizumab) + Avastin® (bevacizumab)</b>	<b>Non</b>	<b>Pas d'AMM</b>	<b>11/2018 : EMA / Retrait de la demande d'AMM de Tecentriq® (atezolizumab) par le laboratoire dans le traitement de 1ère ligne en association au bévacizumab du carcinome rénal non résecable localement avancé ou métastatique avec un niveau d'expression PD-L1 ≥ 1%. Cette décision fait suite aux résultats de l'étude IMmotion151.</b>	<b>Mineur</b>

## 4.1.2. Modélisation

### 4.1.2.1. Population simulée

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

Tableau 6 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

	CLEAR (N=1069)	CLEAR Patients français (N=49)	Noize (SANTORIN) (N=302)	Maroun (2018) (N=1331)	Maroun (2017) (N=327)	Ouardard (2016) (N=52)	Matias (2017) (N=106)	Joly (2017) (N=274)	Ouardard (2016) (N=165)	Thiery-Vuillemin (2018) (N=224)
<b>Genre (% hommes)</b>	74,50%	73,50%	73,20%	70,70%	76,76%	75%	70%	72%	70,30%	71%
<b>Age médian (années)</b>	61,7	60,8	64,8	-	65	59	54	65,5	65	64
<b>Poids moyen (kg)</b>	81,07	80,2	-	79	-	-	-	-	-	-
<b>Type histologique</b>										
<b>Cellule claire</b>	99,90%	100,00%	83,10%	83,20%	-	98%	90%	88%	92,30%	

<b>Indice de Karnofsky</b>										
<b>100</b>	82,00%		46,10%	-	-	-	-	-	-	82,1%
<b>80-90</b>	18,00%		40,30%	-	-	14%	-	-	-	17,9%
<b>≤70</b>			13,60%	-	-	-	-	-	-	
<b>ECOG</b>										
<b>0</b>	-		33,80%	-	-	81%	-	32%	-	
<b>1</b>	-		29,50%	-	-	14%	-	48%	-	
<b>≥2</b>	-		9,90%	-	-	5%	-	20%	-	
<b>Score pronostic (MSKCC)</b>										
<b>Favorable</b>	27,20%	28,6%	-	-	-	44%	-	50%	24,4%	11,6%
<b>Intermédiaire</b>	63,80%	57,1%	-	-	-	53%	-	40%	61,50%	63%
<b>Défavorable</b>	9,00%	14,3%	-	-	-	3%	-	10%	14,10%	25,4%
<b>Score pronostic (IMDC)</b>										
<b>Favorable</b>	33,00%	38,8%	-	-	-	-	13%	-	-	
<b>Intermédiaire</b>	56,40%	51,0%	-	-	-	-	54%	-	-	
<b>Défavorable</b>	10,60%	8,2%	-	-	-	-	32%	-	-	
<b>Sites métastatiques</b>										
<b>Poumons</b>	67,80%	61,2%	65,60%	70,70%	56,88%	-	74%	75%	70,80%	61,2%
<b>Ganglions lymphatiques</b>	45,50%	51,0%	15,60%	48,60%	49,54%	-	-	-	47,20%	24,1%
<b>Os</b>	24,80%	26,5%	27,50%	30,30%	46%	-	42%	31%	36,80%	25,5%
<b>Rein</b>	24,80%	22,4%	-	1,40%	-	-	25%	18%	-	



Figure 2: Courbes des log des risques cumulés pour la PFS avec le cut-off d'août 2020\*

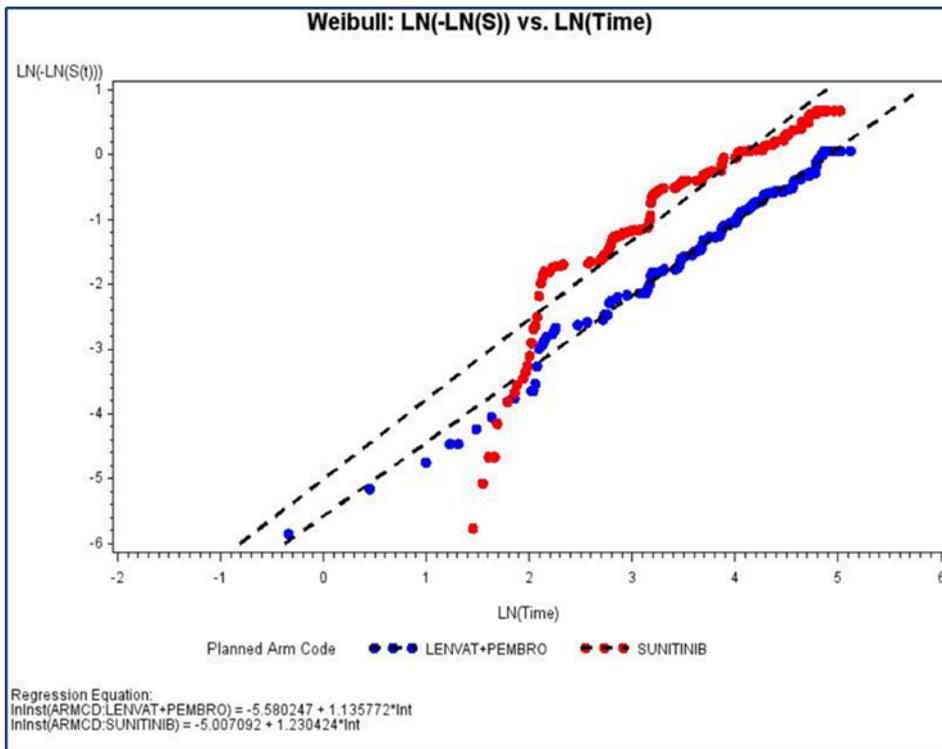
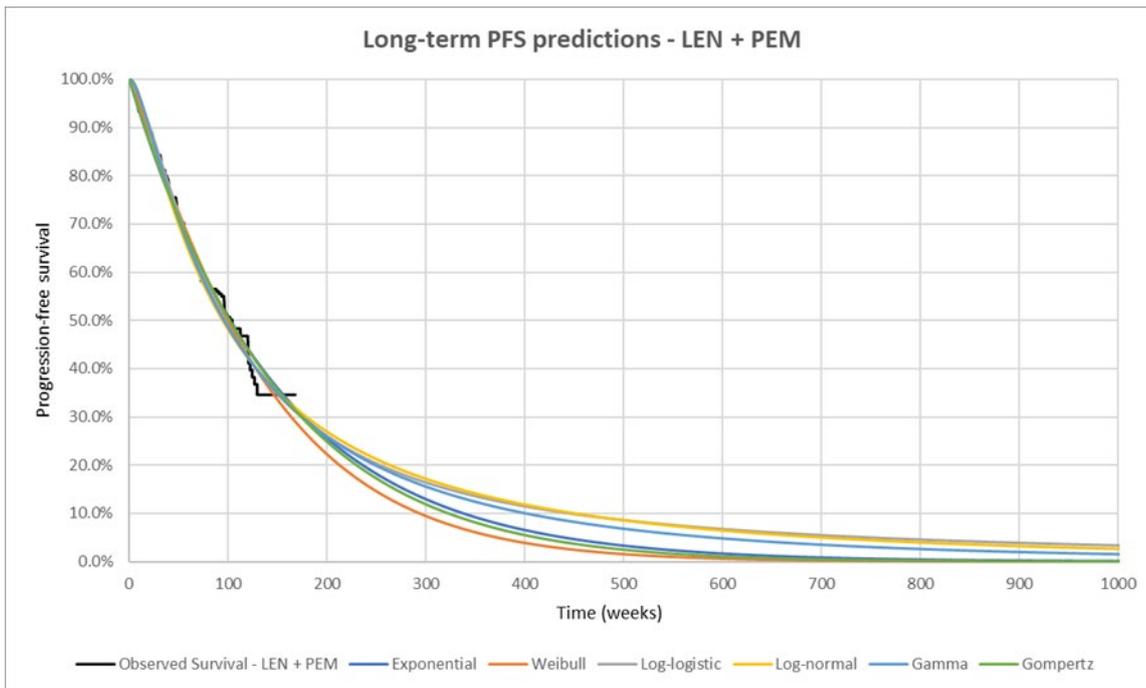


Tableau 7: Comparaison des scores AIB/BIC des modèles de survie sans progression pour le bras lenvatinib + pembrolizumab et pour le bras sunitinib

Distribution	AIC	BIC
Exponential	4021,031	4030,151
Weibull	4017,255	4030,926
Log-normal	3996,474	4010,145
Log-logistic	3997,753	4011,423
Gompertz	4022,983	4036,653
Generalized gamma	3996,94	4015,155

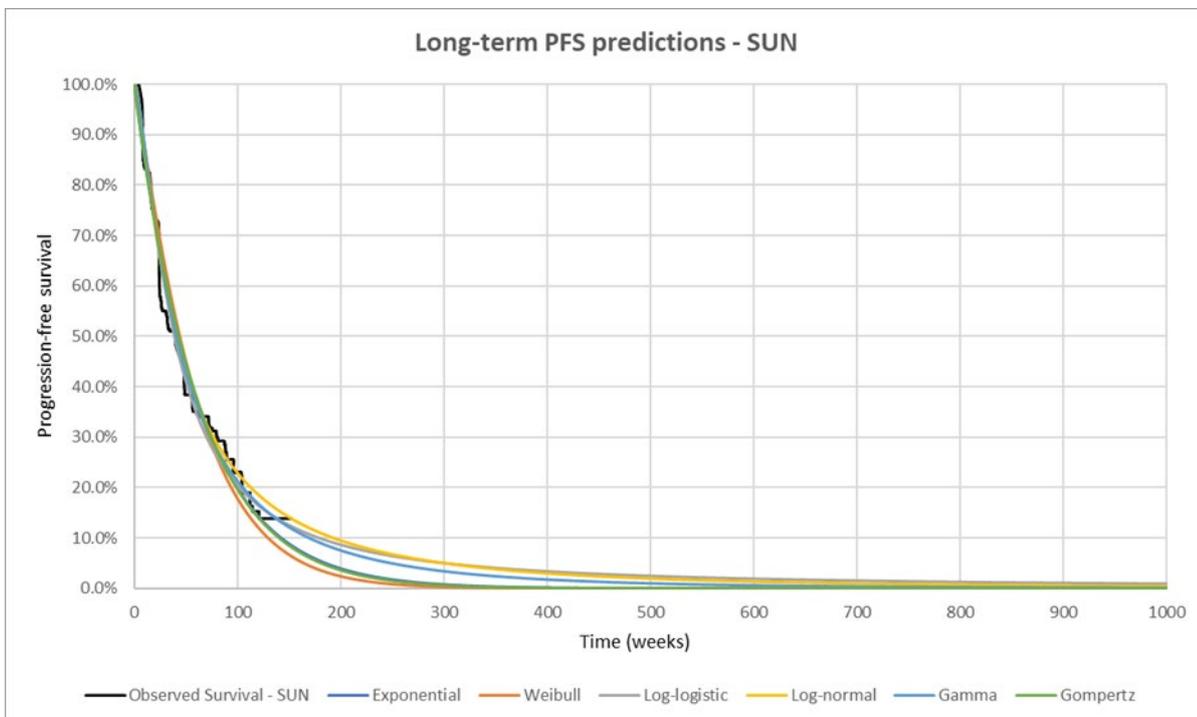
La figure suivante présente la courbe de Kaplan-Meier observée et les courbes de la SSP prévues à partir des six modèles paramétriques différents pour le bras lenvatinib + pembrolizumab.

Figure 3: SSP de lenvatinib + pembrolizumab (données observées et modélisées)



La figure suivante présente la courbe de Kaplan-Meier observée et les courbes de la SSP prévues à partir des six modèles paramétriques différents pour le bras sunitinib.

Figure 4: SSP de Sunitinib (données observées et modélisées)



— Courbe de survie globale

Figure 5: Courbes des log des risques cumulés pour l'OS avec le cut-off de mars 2021\*

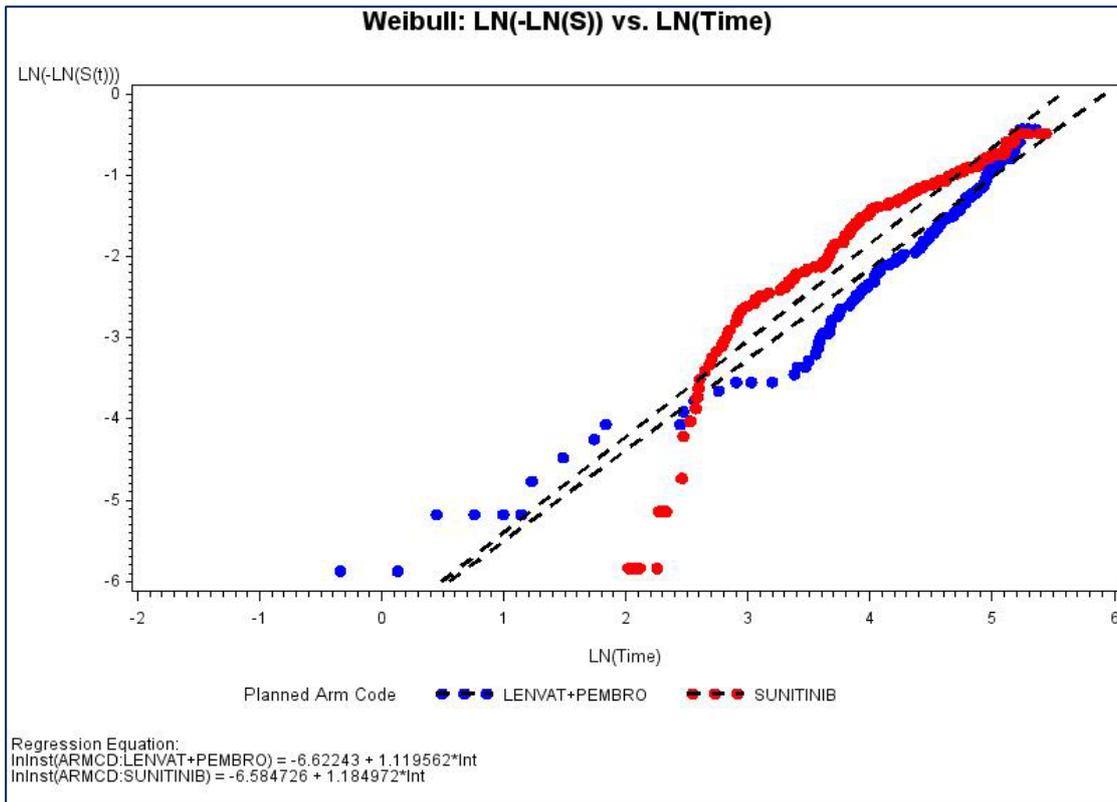


Figure 6: prédictions à long terme des modèles paramétriques indépendants pour lenvatinib + pembrolizumab à partir des données de mars 2021

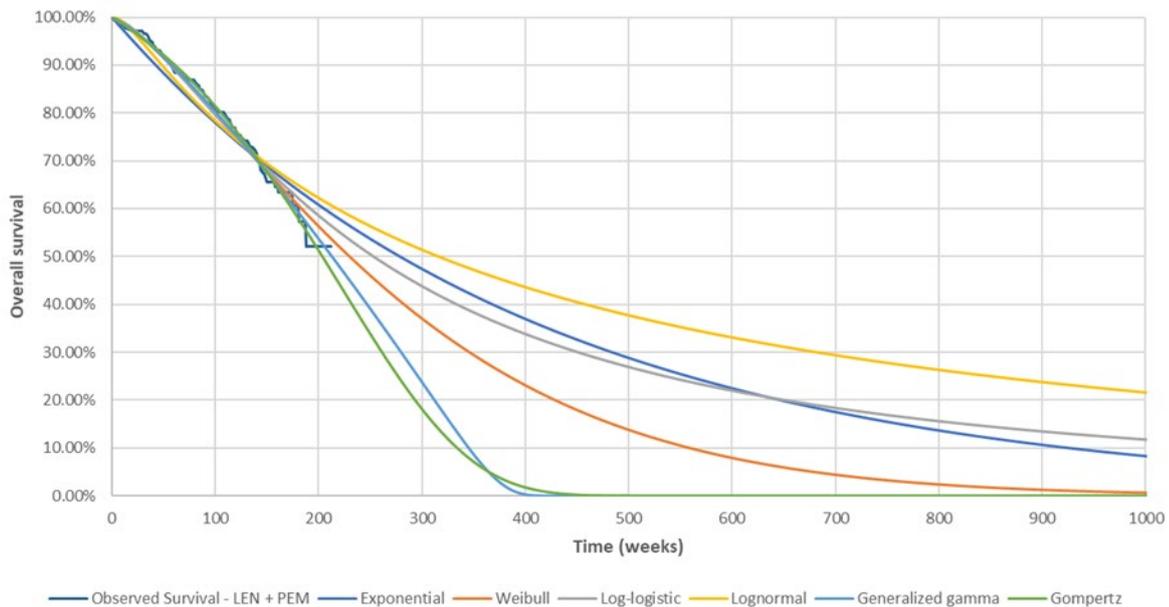
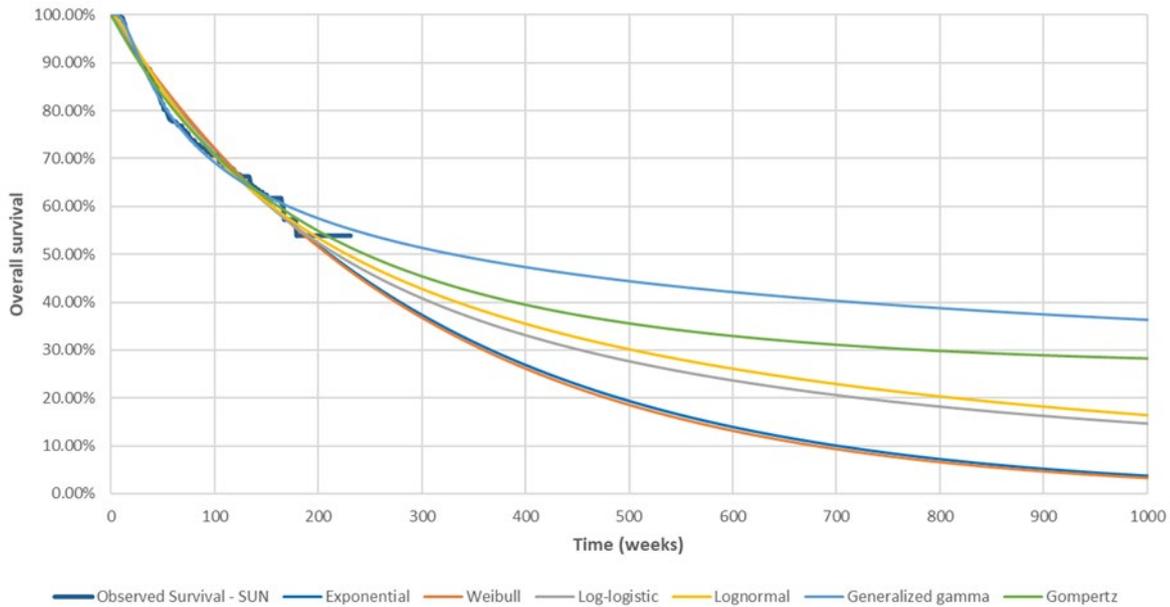


Figure 7: prédictions à long terme des modèles paramétriques indépendants pour sunitinib à partir des données de mars 2021



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

##### Événements indésirables

- Méthodologie du coefficient correcteur

Les coefficients multiplicateurs ont été estimés dans le but de prendre en compte le fait que l'information sur les EI était plus détaillée dans l'essai CLEAR pour lenvatinib + pembrolizumab et sunitinib que dans les études issues de la littérature pour les autres comparateurs :

- Pour lenvatinib + pembrolizumab et sunitinib, il a été choisi de retenir comme règle de décision une survenue supérieure ou égale à 1% pour les EI de grade 3-4 et une survenue supérieure ou égale à 10% pour les EI de grade 1-2 (méthode 1) ;
- Dans les différents essais utilisés pour les comparateurs en dehors de l'essai CLEAR, les EI tous grades survenant chez  $\geq 10\%$  des patients étaient retenus (ce seuil de sélection des EI tous grades était de  $\geq 15\%$  pour l'essai de Nivolumab + Ipilimumab) (méthode 2).

Sur la base de l'essai CLEAR pour lequel les données de tolérance complètes sont disponibles, les deux méthodes de sélection ci-dessus ont été utilisées pour lenvatinib + pembrolizumab et sunitinib. Le coefficient est le rapport entre la proportion des EI totaux retenue avec la méthode 1 et la proportion des EI totaux retenue avec la méthode 2 :

$$\text{coefficient} = \frac{\text{Proportion des EI totaux retenue avec la méthode 1}}{\text{Proportion des EI totaux retenue avec la méthode 2}}$$

Les coefficients estimés pour lenvatinib + pembrolizumab sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 8: Estimation du coefficient correcteur pour lenvatinib + pembrolizumab

Règle de sélection	% des EI totaux Méthode 1	% des EI totaux Méthode 2	Coefficient
EI tous grades $\geq 10\%$			

<b>Grade &gt;=3</b>	69,9%	50,5%	1,3830735
<b>Grade 1-2</b>	50,8%	53,4%	0,95225854
<b>EI tous grades ≥15%</b>			
<b>Grade &gt;=3</b>	69,9%	44,4%	1,5721519
<b>Grade 1-2</b>	50,8%	43,2%	1,17703132

Les coefficients estimés pour sunitinib sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 9: Estimation du coefficient correcteur pour sunitinib

Règle de sélection	% des EI totaux Méthode 1	% des EI totaux Méthode 2	Coefficient
<b>EI tous grades ≥10%</b>			
<b>Grade &gt;=3</b>	72,9%	53,5%	1,36419753
<b>Grade 1-2</b>	44,4%	49,5%	0,89633508
<b>EI tous grades ≥15%</b>			
<b>Grade &gt;=3</b>	72,9%	34,2%	2,1352657
<b>Grade 1-2</b>	44,4%	39,4%	1,12705727

Les pourcentages corrigés de patients ayant des EIs sont présentées dans les tableaux suivants :

Tableau 10: Pourcentages corrigés de patients ayant des EI de grade 3-4 en 1L (pré-progression) ou en 2L (post-progression) survenant chez ≥1% des patients, avec coefficient correcteur

EI	1L						2L			
	PE M+ LEN	SU NI	PAZ O	NIVO + IPI	PEM + AXI MAX	CABO + NIVO	NIV O	Ca-bozan-tinib	Evero-limus	Axi-tinib
	N = 352	N = 340	N=54	N = 547	N=429	N = 320	N = 406	N = 331	N=332	N=359
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
<b>Coefficient correcteur</b>	1,000	1,000	1,364	1,572	1,383	1,383	1,383	1,364	1,364	1,364
<b>Asthénie/Fatigue</b>	9,7%	8,8%	17,7%	8,9%	7,4%	10,8%		22,3%	13,1%	19,8%
<b>Anémie</b>	2,0%	5,3%	3,0%	0,6%	1,0%	2,6%	2,4%	7,8%	21,8%	
<b>Thrombocytopénie</b>	1,7%	11,8%	4,9%			0,9%				
<b>Neutropénie</b>	4,0%	17,6%	15,3%		1,3%	0,9%				
<b>Nausée/Vomissement</b>	6,0%	2,1%	5,7%	3,4%	1,0%	3,5%	0,3%	9,1%	1,6%	4,2%
<b>Diarrhée</b>	9,7%	5,3%	12,1%	6,0%	14,8%	9,5%	1,7%	17,7%	2,9%	15,2%
<b>Perturbation hydro-électrolytique</b>	13,4%	12,4%	21,4%			22,0%		6,6%		
<b>Enzymes hépatiques élevées</b>	8,5%	3,2%	40,6%		28,0%	12,1%		5,4%	0,8%	
<b>Augmentation de la gamma-glutamyltransférase</b>	1,1%	0,6%								
<b>Augmentation de la bilirubine sanguine</b>	1,1%	0,6%	4,4%							
<b>Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine</b>	1,1%	2,1%	4,2%							
<b>Anomalies du bilan lipidique</b>	8,5%	7,9%						1,6%	4,1%	
<b>Anomalie endocrinienne</b>	2,6%			0,6%	1,9%	1,3%			0,4%	0,4%
<b>Anomalie du bilan hépatique</b>	23,3%	11,8%		16,1%		13,0%				
<b>Pancréatite</b>	1,4%									
<b>Protéinurie</b>	7,7%	2,9%	5,7%		3,9%	3,9%		3,3%	0,8%	4,2%

Troubles urinaires et rénaux	4,8 %	3,5 %	1,0 %		0,6%	1,7%		0,4%		
Fièvre, malaise, douleur	4,5 %	3,2 %	12,6 %		5,5%	4,3%		11,5%	8,2%	2,7 %
Infection respiratoire/Septicémie	4,8 %	2,9 %					2,0 %			
Dyspnée	2,6 %	2,4 %	3,4 %		2,3%		1,0 %	4,1%	5,8%	
Épanchement pleural (progression de la maladie)	0,9 %	1,2 %								
Stomatite	1,7 %	2,1 %	1,0 %		1,6%	3,5%		5,4%	7,4%	3,8 %
Troubles du métabolisme	4,0 %	1,5 %	2,0 %	2,0%	3,9%	2,6%		4,1%	1,2%	5,7 %
Perte de poids	8,0 %	0,3 %	1,2 %		4,2%			3,7%		4,6 %
Hyperglycémie	2,0 %	0,9 %	6,9 %				1,7 %	0,4%	6,6%	
Eruption cutanée	4,8 %	0,6 %	1,0 %	2,3%		2,6%	0,7 %	0,8%	0,8%	0,4 %
Syndrome main-pied	4,0 %	3,8 %	7,9 %		7,4%	10,4%		11,1%	1,2%	7,6 %
Thrombose veineuse	1,7 %	1,5 %								
Cardiopathie ischémique/ Infarctus du myocarde	3,4 %	0,3 %								
Troubles du rythme	4,0 %	2,6 %								
Hypertension	27,6 %	18,8 %	20,2 %	1,1%	30,6%	17,3%		20,2%	4,9%	22,8%
Trouble psychiatrique	1,1 %									
<b>Total</b>	181,5%	137,9%	192,1%	41,1%	115,4%	122,7%	9,9 %	135,6%	81,8%	91,2%

Tableau 11: Pourcentages corrigés de patients ayant des EI de grade 1-2 en 1L (pré-progression) ou en 2L (post-progression) survenant chez ≥10% des patients, avec coefficient correcteur

EI	1L						2L			
	PEM + LEN	SUN I	PAZO	NIVO + IPI	PEM + AXI	CABO + NIVO	NIVO	Ca-bozantinib	Everolimus	Axitinib
	N = 352	N = 340	N=554	N = 547	N = 429	N = 320	N = 406	N = 331	N=332	N=359

	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
<b>Coefficient correcteur</b>	1,00 0	1,00 0	0,89 6	1,177	0,952	0,952	0,95 2	0,896	0,896	0,89 6
<b>Fatigue</b>	53%	46%	45%	52%	39%	37%	29%	56%	48%	37%
<b>Anémie</b>	10%	14%	26%	7%	3%	9%	6%	11%	20%	
<b>Douleur</b>	123 %	44%	74%	3%	12%			76%	55%	25%
<b>Thrombocytopénie</b>	9%	22%	33%	0%	6%	10%				
<b>Neutropénia</b>			95%		3%	4%				
<b>Perturbation hydro-électrique</b>			52%			11%				
<b>Enzymes hépatiques élevées</b>	8%	10%	132 %		29%	39%		28%	11%	
<b>Anomalies du bilan lipidique</b>			43%				2%	9%	21%	
<b>Anomalies endocriniennes</b>	57%	26%	11%	18%	46%	32%		21%		18%
<b>Anomalies / insuffisance rénale</b>	34%		39%		15%			15%	18%	8%
<b>Troubles symptomatiques de la sphère ORL</b>	79%	54%	44%	7%	30%	31%	12%	62%	54%	36%
<b>Infections</b>	72%	49%	49%	5%	25%	30%	11%	69%	80%	31%
<b>Troubles du métabolisme</b>	58%	29%	160 %	15%	20%	27%	11%	78%	43%	44%
<b>Troubles cutanées</b>	64%	47%	36%	57%	43%	61%	23%	63%	52%	43%
<b>Œdème périphérique</b>	12%	10%	9%				4%			
<b>Troubles digestifs</b>	143 %	130 %	137 %	63%	74%	84%	24%	162%	81%	89%
<b>Hypertension</b>	28%	23%	28%	2%	21%	18%		20%	4%	22%
<b>Alopécie</b>			12%							4%
<b>Insomnie</b>	11%							9%	9%	
<b>Total</b>	760, 5%	503, 5%	1024 ,8%	229,0 %	366,9 %	393,4%	120, 6%	676,7%	493,0 %	357, 3%

## Traitement post-progression

- Proportions de patients ayant un traitement ultérieur

Tableau 12 : Proportion de patients ayant un traitement de 2L après un arrêt de traitement

	N	Traitement d'intérêt	N	Sunitinib	N	Traitement d'intérêt + SUN
<b>CLEAR</b>	210	55,7%	277	74,4%	487	66,3%

<b>Checkmate 214 2018</b>	419	51,8%	438	67,4%	857	59,7%
<b>Keynote 046</b>	176	50,0%	242	60,7%	418	56,2%
<b>Checkmate 9ER</b>	142	25,4%	228	39,9%	370	34,3%
<b>Moyenne pondérée</b>	947	48,4%	1185	62,4%	2132	56,1%

– Distribution des traitements ultérieurs

Tableau 13: Distributions des traitements ultérieurs en fonction du traitement reçu (1L) issues de l'essai CLEAR

Traitement de 1L	% de patient en 2L	Sunitinib	Pazopanib	Nivolumab	Everolimus	Cabozantinib	Axitinib	Source*
<b>LEN + PEM</b>	66,3%	13,7%	16,2%	14,4%	1,4%	34,5%	19,7%	Essai CLEAR
<b>Sunitinib</b>	66,3%	0,0%	3,4%	53,9%	6,1%	26,1%	10,6%	Essai CLEAR
<b>Pazopanib</b>	66,3%	7,9%	0,0%	51,3%	5,8%	24,8%	10,1%	Essai CLEAR
<b>NIVO + IPI</b>	66,3%	16,0%	19,0%	0,0%	1,6%	40,4%	23,0%	Essai CLEAR
<b>PEM + AXI</b>	66,3%	17,0%	20,3%	17,9%	1,7%	43,0%	0,0%	Essai CLEAR
<b>CABO + NIVO</b>	66,3%	26,8%	31,8%	0,0%	2,7%	0,0%	38,6%	Essai CLEAR

– Durée de traitements des lignes ultérieures

Tableau 14: Durée de traitement des traitements ultérieurs (semaines)

Traitement de 1L	Sunitinib	Pazopanib	Nivolumab	Everolimus	Cabozantinib	Axitinib	Source
<b>LEN + PEM</b>	46,49	46,49	34,33	27,38	52,58	51,27	Etudes cliniques des traitements de 2L (HAS pembrolizumab + axitinib)
<b>Sunitinib</b>	46,49	46,49	34,33	27,38	52,58	51,27	
<b>Pazopanib</b>	46,49	46,49	34,33	27,38	52,58	51,27	
<b>NIVO + IPI</b>							
<b>PEM + AXI</b>							
<b>CABO + NIVO</b>							

### 4.1.3. Mesure et valorisation des coûts

#### 4.1.3.1. Coûts pris en compte

Les coûts directs pris en compte dans l'analyse de référence sont :

- Le coût total du traitement avant progression (coût d'acquisition, coût d'administration) ;
- Le coût de traitement post-progression (2L)
- Les coûts de la prise en charge des patients sans progression et après progression ;
- Les coûts de transport (inclut dans les coûts de suivi)
- Les coûts associés aux événements indésirables ;
- Les coûts de fin de vie.

#### 4.1.3.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tableau 15 : Références retenues pour l'estimation des coûts

Ressource	Référence	Coûts publiés en	Coûts exprimés en	Description
Coûts d'acquisition des traitements	BDPM ATIH	€, 2021	€, 2021	Coûts des traitements délivrés en ville et à l'hôpital Traitements sur la liste en sus
Coût du GHM 28Z07Z	ENC-MCO	€, 2018	€, 2020	Coûts d'administration « Chimiothérapie pour tumeur en séances » hospitaliers par l'enquête nationale des coûts (ENC-DGF)
Suivi pré-progression et suivi post-progression	Maroun et al. 2017	€, 2016	€, 2020	Analyse du SNIIRAM-PMSI de 2012-2014 en Ile de France pour estimer les ressources consommées et les coûts avant la progression et après la progression du carcinome à cellules rénales
Événements indésirables	ENC-MCO 2018 BDPM	€, 2017 €, 2020	€, 2020	Littérature Avis d'experts
Fin de vie/ Soins palliatifs	Maroun et al. 2018	€, 2016	€, 2020	Analyse du PMSI sur la période 2008-2013 pour évaluer le coût moyen de prise en charge hospitalière chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique. N'ont été pris en compte que les patients ayant des soins palliatifs et étant décédés à l'hôpital.

### Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Tableau 16 : Coûts des traitements de 1L

Traitement 1L	Mode d'administration	Posologie	Prix PPTTC (avec honoraire de dispensation)	Prix par unité (cp ou mg)	Intensité de la dose relative	Coût par administration	Coût par semaine
Lenvatinib + Pembrolizumab							
Lenvatinib	Oral	20 mg/jour	██████████	█ ███ €/mg	68,3 %	92,19 €	██████████

			(boîte de 30 cp de 4 mg ou 10 mg)	Coût moyen pondéré			
Pembroli- zumab	IV	200 mg toutes les trois semaines	2 647,04 € (4 flacons de 25 mg/mL)	26,470 €/mg	95,4 %	5 050,55 €	1 683,52 €
Sunitinib	Oral	50 mg/jour (4 semaines consécutives de traitement, suivie de 2 semaines de pause)	3 753,55 € (boîte de 28 cp 50 mg)	2,681 €/mg	79,0 %	105,90 €	494,22 €
Pazopanib	Oral	800 mg/jour	1 303,62 € (boîte de 30cp 400mg)	0,107 €/mg	86,0 %	73,64 €	515,48 €
			2 549,60 € (boîte de 60 cp 400 mg)				
<b>Nivolumab+ Ipilimumab</b>							
Nivolumab	IV	Phase d'induction : 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses	413,53€ (10 mg/ml flacon de 4 ml) 1 033,62€ (10 mg/ml flacon de 10 ml) € 2 481,18 (10 mg/ml flacon de 24 ml)	10,34€ /mg	94,8 %	2 358,04 €*  	786,01 €
		Phase de maintenance : 480 mg toutes les 4 semaines	€ 2 481,18 (10 mg/ml flacon de 24 ml)				
Ipilimumab	IV	1 mg/kg toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses	2 930, 27€ (5 mg/ml flacon de 10 ml)  11 721,08€ (5 mg/ml flacon de 40 ml)	58,61€ /mg	94,8 %	4 455,75 €*  	1 485,25 €
<b>Pembrolizumab+ Axitinib</b>							
Pembroli- zumab	IV	200 mg toutes les trois semaines	2 647,04 € (4 flacons de 25 mg/mL)	26,470 €/mg	94,8 %	5 018,79 €	1 672,93 €
Axitinib	Oral	10 mg / jour	3 228,27 € (boîte de 56 cp 5 mg)	11,530 €/mg	84,6 %	97,54 €	682,78 €

Nivolumab+ Cabozantinib

Nivolumab	IV	Phase de maintenance : 480 mg toutes les 4 semaines	€ 2 481,18 (10 mg/ml flacon de 24 ml)	10,34€ /mg	94,8 %	2 352,16 €	1 176,08 €
Cabozantinib	Oral	40 mg / jour	4 841,99 € (boite de 30 cp 40 ou 60 mg)	4,035 € /mg	94,3 %	152,20 €	1 065,40 €

Tableau 17 : Coûts moyen du GHM reporté dans l'ENC pour l'administration des traitements en IV

GHM	Nombre de séjours ENC 2017	Coût complet avec structure	CD Spécialités pharmaceutiques facturables en sus
Secteur public (DGF)	376 265	1 197,64 €	699,18 €
Secteur privé (ex OQN)	58 794	966,38 €	689,70 €
Coût moyen	468,49 €		
Coût moyen actualisé pondéré	473,59 €		
Incluant le transport	534,47 €		

### Coût de suivi de la pathologie

Les coûts de suivi des patients sont estimés par la publication de Maroun et al. 2017. Cette publication décrit le parcours de soins, les séquences de traitements, les consommations de soins et les coûts associés à la prise en charge des patients atteints d'un carcinome à cellules rénales en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement métastatique et estime, à partir d'une analyse du SNIIRAM-PMSI de 2012-2014 de la région Ile de France, les ressources consommées et les coûts avant la progression et après la progression du carcinome à cellules rénales.

Tableau 18 : Coûts de suivi mensuels des patients atteints d'un carcinome à cellules rénales métastatique

Postes de coût	Coût moyen mensuel par patient avant progression		Coût moyen mensuel par patient post-progression	
	€2016	€2020	€2016	€2020
Consultations	70 €	75 €	58 €	62 €
Soins infirmiers	65 €	69 €	85 €	90 €
Prescriptions*	2 814 €	2 996 €	1 716 €	1 827 €
Thérapies ciblées orales*	2 612 €	2 781 €	1 487 €	1 583 €
Autres prescriptions*	202 €	215 €	229 €	244 €
Actes médicaux et imageries	59 €	63 €	36 €	38 €

<b>Bilans bi-ologiques</b>	65 €	69 €	58 €	62 €
<b>Dispositifs médicaux</b>	87 €	93 €	94 €	100 €
<b>Autres</b>	46 €	49 €	51 €	54 €
<b>Hospitalisations*</b>	2 019 €	2 150 €	3 087 €	3 287 €
<b>Arrêts maladies*</b>	210 €	224 €	198 €	211 €
<b>Transports médicaux</b>	162 €	172 €	157 €	167 €
<b>Total mensuel</b>		590 €		574 €
<b>Total par cycle du modèle</b>		135,82 €		132,14 €

\* Non pris en compte

## Coût de transport

Tableau 19 : Calcul à partir du DAMIR pour l'estimation du coût de transport remboursé

Libellé	Base	Remboursé	Actes	Coût unitaire remboursé	Coût unitaire - dépense
<b>Taxi</b>	1 750 044 589 €	1 693 587 193 €	32990439	51,34 €	53,05 €
<b>VSL</b>	738 480 713 €	715 694 587 €	22471699	31,85 €	32,86 €
<b>Véhicule personnel</b>	62 272 482 €	59 552 451 €	3501512	17,01 €	17,78 €
<b>Autres modes de transport</b>	60 697 805 €	58 104 561 €	1149779	50,54 €	52,79 €
<b>Ambulance</b>	1 638 352 345 €	1 530 729 827 €	16045808	95,40 €	102,10 €
<b>SMUR</b>	1 415 781 €	1 214 365 €	1771	685,69 €	799,42 €
<b>Total pour un trajet</b>					55,82 €
<b>Total pour un Aller-retour €2019</b>					111,64 €
<b>Total pour un Aller-retour €2020</b>					112,23 €

D'après un rapport de l'IGAS, 39% des patients sont remboursés pour leur transport sanitaire.

Le coût de transport non remboursé est présenté ci-dessous.

Tableau 20 : Calcul pour l'estimation du coût de transport non remboursé

	Valeurs
<b>Distance moyenne domicile-hôpital (km)</b>	25,6
<b>Coût/km</b>	0,548
<b>Coût d'un transport non remboursé</b>	14,03
<b>Aller-retour (€ 2020)</b>	28,06

## Coût de prise en charge des effets indésirables

Les coûts des EI sont comptabilisés une seule fois à l'entrée du modèle pour l'ensemble des stratégies étudiées. Pour calculer le coût des EI relatif à chaque stratégie, il suffit donc de multiplier les pourcentages de patients expérimentant un EI avec les coûts associés à chaque EI. Les coûts liés aux EI pour Sunitinib et Pazopanib sont considérés équivalents en 1L et 2L. Au total, le coût relatif aux EI pour chaque bras de l'analyse de référence est estimé à :

Pour les EI de grade 3-4 :

- Lenvatinib + pembrolizumab (1L) : 3 444,4 €
- Sunitinib (1L et 2L) : 2 187,6 €
- Pazopanib (1L et 2L) : 3 877,7 €
- Nivolumab + ipilimumab (1L) : 598,2 €
- Pembrolizumab + axitinib (1L) : 2 289,9 €
- Nivolumab + cabozantinib (1L) : 2 580,0 €
- Nivolumab (2L) : 416,9 €
- Cabozantinib (2L) : 2 658,7 €
- Everolimus (2L) : 1 988,4 €
- Axitinib (2L) : 1 333,4 €

Pour les EI de grade 1-2 :

- Lenvatinib + pembrolizumab (1L) : 584,9 €
- Sunitinib (1L et 2L) : 513,9 €
- Pazopanib (1L et 2L) : 918,7 €
- Nivolumab + ipilimumab (1L) : 238,0 €
- Pembrolizumab + axitinib (1L) : 246,7 €
- Nivolumab + cabozantinib (1L) : 349,0 €
- Nivolumab (2L) : 161,8 €
- Cabozantinib (2L) : 547,0 €
- Everolimus (2L) : 601,8 €
- Axitinib (2L) : 184,2 €.

Tableau 21 : Coûts de la prise en charge des effets indésirables de grade 3-4

El de grade 3-4	€ 2 020	Année de la valorisation	Source
Asthénie/Fatigue	606,20 €	2017	Chouaid
Anémie	5 950,27 €	2017	Chouaid
Thrombocytopénie	214,71 €	2017	Chouaid
Neutropénie lymphopénie	96,21 €	2017	Chouaid
Nausée/Vomissement	2 149,63 €	2017	Chouaid
Diarrhée	2 978,24 €	2017	Chouaid
Perturbation hydro-électrolytique	3 878,91 €	2017	Chouaid
Enzymes hépatiques élevées	3 620,64 €	2017	Chouaid
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	674,91 €	2019	23K03J (HAS TECENTRIQ)

Augmentation de la bilirubine sanguine	787,30 €	2019	07M14 (HAS TECENTRIQ)
Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	0,00 €		Hypothèse
Anomalies du bilan lipidique	0,00 €		Hypothèse
Anomalie endocrinienne	2 871,91 €	2018	Lafuma 2019
Anomalie du bilan hépatique	787,30 €	2019	07M14 (HAS TECENTRIQ)
Pancréatite	4 049,16 €	2019	07M10 (HAS TECENTRIQ)
Protéinurie	672,60 €	2019	11M19 (HAS TECENTRIQ)
Troubles urinaires et rénaux	3 805,97 €	2018	Lafuma 2019
Fièvre, malaise, douleur	1 827,67 €	2018	Lafuma 2019
Infection respiratoire/Septicémie	8 846,22 €	2018	Lafuma 2019
Dyspnée	1 528,95 €	2017	Chouaid
Épanchement pleural (progression de la maladie)	0,00 €		Hypothèse
Stomatite	498,61 €	2017	Chouaid
Troubles du métabolisme	5 306,11 €	2018	Lafuma 2019
Perte de poids	1 836,77 €	2018	Lafuma 2019
Hyperglycémie	1 110,16 €	2019	07M14 (HAS TECENTRIQ)
Eruption cutanée	240,00 €	2017	Chouaid
Syndrome main-pied	2 190,93 €	2019	11M19 (HAS TECENTRIQ)
Thrombose veineuse	3 438,43 €	2017	Chouaid
Cardiopathie ischémique/ Infarctus du myocarde	4 876,41 €	2006	Mickisch
Troubles du rythme	3 983,60 €	2018	ATIH scan santé
Hypertension	47,59 €	2017	Chouaid
Trouble psychiatrique	1 674,02 €	2018	Lafuma 2019

Tableau 22 : Coûts de la prise en charge des effets indésirables de grade 1-2

El de grade 1-2	€ 2 020	Année de la valorisation	Source
Fatigue	42,22 €	2006	Mickisch
Anémie	1 826,01 €	2006	Mickisch
Douleur*	39,29 €	2006	Mickisch
Thrombocytopénie	87,96 €	2006	Mickisch
Neutropénia	0,00 €		Hypothèse
Perturbation hydro-électrique	42,22 €	2006	Mickisch
Enzymes hépatiques élevées	33,17 €	2019	DAMIR
Anomalies du bilan lipidique	33,17 €	2019	DAMIR
Anomalies endocriniennes	65,48 €	2017	HAS opdivo

Anomalies / insuffisance rénale	124,31 €	2006	Mickisch
Troubles symptomatiques de la sphère ORL	37,53 €	2006	Mickisch
Infections*	63,92 €	2006	Mickisch
Troubles du métabolisme	42,22 €	2006	Mickisch
Troubles cutanés*	38,70 €	2006	Mickisch
Œdème périphérique	33,17 €	2019	DAMIR
Troubles digestifs*	66,85 €	2006	Mickisch
Hypertension	33,17 €	2019	DAMIR
Alopécie	26,63 €	2013	Vouk
Insomnie	33,17 €	2019	DAMIR

\*Moyenne de deux EI

## Coûts des traitements post-progression

Tableau 23 : Coûts des traitements de 2L

Traitement 2L	Mode d'administration	Posologie	Prix PPTC	Prix par unité (cp ou mg)	Intensité de la dose relative	Coût par administration	Coût par semaine
Sunitinib	Oral	50 mg/jour (4 semaines consécutives de traitement, suivie de 2 semaines de pause)	3 753,55 € (boite de 28 cp 50 mg)	2,681 € /mg	79,0 %	105,90 €	494,22 €
Pazopanib	Oral	800 mg/jour	1 303,62 € (boite de 30cp 400mg)	0,107 € /mg	86,0 %	73,64 €	515,48 €
			2 549,60 € (boite de 60 cp 400 mg)				
Nivolumab	IV	Phase de maintenance : 480 mg toutes les 4 semaines	€ 2 481,18 (10 mg/ml flacon de 24 ml)	10,34€ /mg	92%	2 282,69 €	1 141,34 €
Axitinib	Oral	10 mg / jour	3 228,27 € (boite de 56 cp 5 mg)	11,530 €/mg	102,0 %	117,601 €	823,209 €
Everolimus	Oral	10 mg / jour	1 268,99 € (boite de 30 cp 10 mg)	4,230 € /mg	91,8 %	38,83 €	271,82 €
Cabozantinib	Oral	60 mg / jour	4 841,99 €	2,690 € /mg	100,0 %	161,40 €	1 129,80 €

(boîte de 30 cp 40  
ou 60 mg)

**Tableau 24. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle**

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources
Coût d'acquisition			
Lenvatinib + Pembrolizumab			
Lenvatinib	20 mg/jour	██████	Volume : RCP, Intensité : CLEAR Valorisation : prix revendiqué
Pembrolizumab	200 mg toutes les trois semaines	1 683,52 €	Volume : RCP, Intensité : CLEAR Valorisation : liste en sus, ATIH
Sunitinib	50 mg/jour (4 semaines consécutives de traitement, suivie de 2 semaines de pause)	494,22 €	Volume : RCP, Intensité : CLEAR Valorisation : BDPM
Pazopanib	800 mg/jour	515,48 €	Volume : RCP, Intensité : HAS Valorisation : BDPM
Nivolumab + Ipilimumab			
Nivolumab	Phase d'induction : 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses	786,01 €	Volume : RCP, Intensité : HAS Valorisation : liste en sus, ATIH
	Phase de maintenance : 480 mg toutes les 4 semaines	1 176,08 €	Volume : RCP, Intensité : HAS Valorisation : liste en sus, ATIH
Ipilimumab	1 mg/kg toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses	1 485,25 €	Volume : RCP, Intensité : HAS Valorisation : liste en sus, ATIH
Pembrolizumab + Axitinib			
Pembrolizumab	200 mg toutes les trois semaines	1 672,93 €	Volume : RCP, Intensité : HAS Valorisation : liste en sus, ATIH
Axitinib	10 mg / jour	682,78 €	Volume : RCP, Intensité : HAS Valorisation : BDPM
Nivolumab + Cabozantinib			
Nivolumab	Phase de maintenance : 480 mg toutes les 4 semaines	1 176,08 €	Volume : RCP, Intensité : HAS Valorisation : liste en sus, ATIH
Cabozantinib	40 mg / jour	1 065,40 €	Volume : RCP, Intensité : NICE Valorisation : BDPM
Coût d'administration			
Passage en HJ	A chaque administration	534,47 €	Volume : PMSI 2018 public/privé Valorisation : ENCC2018 (GHM 28Z07Z) + transport (DAMIR)

Coûts de suivi

Etat pré et post-progression	Le coût de suivi mensuel est estimé à 590 € en pré-progression et à 574 € dans l'état post-progression.	Etat pré-progression : 135,82 € Etat post-progression : 132,14 €	Coût de suivi agrégé issu de Maroun 2017
------------------------------	---	---	--

Coût des traitements 2e ligne

Sunitinib	50 mg/jour (4 semaines consécutives de traitement, suivie de 2 semaines de pause)	494,22 €	Volume : RCP, Intensité : CLEAR Valorisation : BDPM
Pazopanib	800 mg/jour	515,48 €	Volume : RCP, Intensité : HAS Valorisation : BDPM
Nivolumab	Phase de maintenance : 480 mg toutes les 4 semaines	1 141,34 €	Volume : RCP, Intensité : HAS Valorisation : liste en sus, ATIH
Axitinib	10 mg / jour	823,209 €	Volume : RCP, Intensité : HAS Valorisation : BDPM
Everolimus	10 mg / jour	271,82 €	Volume : RCP, Intensité : HAS Valorisation : BDPM
Cabozantinib	60 mg / jour	1 129,80 €	Volume : RCP, Intensité : HAS Valorisation : BDPM

Coûts liés aux événements indésirables

Pour les EI de grade 3-4	En une fois lors du premier cycle :		Fréquence : Essai Pivot
	Lenvatinib + pembrolizumab (1L)	3 444,4 €	Valorisation : Publication
	Sunitinib (1L et 2L)	2 187,6 €	
	Pazopanib (1L et 2L)	3 877,7 €	
	Nivolumab + ipilimumab (1L)	598,2 €	
	Pembrolizumab + axitinib (1L)	2 289,9 €	
	Nivolumab + cabozantinib (1L)	2 580,0 €	
	Nivolumab (2L)	416,9 €	
	Cabozantinib (2L)	2 658,7 €	
	Everolimus (2L)	1 988,4 €	
Axitinib (2L)	1 333,4 €		
Pour les EI de grade 1-2	Lenvatinib + pembrolizumab (1L)	584,9 €	Fréquence : Essai Pivot
	Sunitinib (1L et 2L)	513,9 €	Valorisation : Publication
	Pazopanib (1L et 2L)	918,7 €	
	Nivolumab + ipilimumab (1L)	238,0 €	
	Pembrolizumab + axitinib (1L)	246,7 €	
	Nivolumab + cabozantinib (1L)	349,0 €	

Nivolumab (2L)	161,8 €
Cabozantinib (2L)	547,0 €
Everolimus (2L)	601,8 €
Axitinib (2L)	184,2 €

Coûts de fin de vie			
Fin de vie	Au cycle précédent le décès	6 507,71 €	Issu de la these de Maroun 2018

#### 4.1.4. Validation

##### Validation interne

Tableau 25: Survies sans progression issues des courbes de KM et des extrapolations pour certains traitements

PFS	LEN+PEM		SUN		NIVO+IPI		PEM+AXI		NIVO+CABO	
	KM	Extrapolations	KM	Extrapolations	KM	Extrapolations	KM	Extrapolations	KM	Extrapolations
<b>6 mois</b>	84,7 %	85,5%	57,6 %	64,2%		70,1%		76,0%		81,2%
<b>12 mois</b>	69,9 %	68,8%	38,5 %	41,9%	49-50%	42,7%	60,0 %	51,9%	57,6 %	60,7%
<b>18 mois</b>	56,4 %	56,3%	30,3 %	29,5%	43,0%	27,0%		36,4%		46,4%
<b>24 mois</b>	46,6 %	46,9%	20,7 %	21,9%	36,3%	17,9%	37,6 %	26,5%		36,4%
<b>30 mois</b>					35,0%	12,2%		19,8%		29,2%
<b>36 mois</b>		34,0%		13,4%		8,6%		15,1%		23,8%
<b>42 mois</b>		29,5%		10,9%	32,0%	6,3%		11,8%		19,7%
<b>48 mois</b>		25,9%		9,0%	31,0%	4,6%		9,3%		16,5%
<b>5 ans</b>		20,3%		6,3%	30,0%	2,7%		6,1%		11,9%
<b>10 ans</b>		8,1%		1,8%		0,3%		1,2%		3,5%

Tableau 26: Survies globales issues des courbes de KM et des extrapolations pour certains traitements

OS	LEN+PEM		SUN		NIVO+IPI		PEM+AXI		NIVO+CABO	
	KM	Extrapolations	KM	Extrapolations	KM	Extrapolations	KM	Extrapolations	KM	Extrapolations
<b>6 mois</b>	97,2 %	93,7%	91,7 %	91,8%		94,0%		93,7%		94,2%

<b>12 mois</b>	91,4 %	87,9%	80,2 %	84,3%	83,0 %	88,3%	89,5 %	87,7%	85,7 %	88,8%
<b>18 mois</b>	86,9 %	82,4%	73,8 %	77,4%	77,0 %	83,0%		82,2%		83,7%
<b>24 mois</b>	80,2 %	77,2%	69,7 %	71,1%	70,7 %	78,0%	74,4 %	77,0%		78,9%
<b>30 mois</b>	74,2 %	72,4%	66,3 %	65,3%	64,0 %	73,3%		72,1%		74,3%
<b>36 mois</b>						68,8%		67,6%		70,0%
<b>42 mois</b>		63,6%		55,0%	56,0 %	64,7%		63,3%		66,0%
<b>48 mois</b>		59,6%		50,5%	53,4 %	60,8%		59,3%		62,2%
<b>5 ans</b>		52,4%		42,6%	48,0 %	53,7%		52,0%		55,2%
<b>10 ans</b>		27,4%		18,1%		28,8%		27,1%		30,5%

## Validation externe

Tableau 27: Survies sans progression issues de différents essais pour Sunitinib

PFS	SUN (vs LEN+PEM)		SUN (vs SUN NIVO+IPI)	SUN (vs SUN PEM+AXI)	SUN (vs SUN NIVO+CABO)	SUN (vs SUN PAZO)
	KM	Extrapolations	KM	KM	KM	KM
<b>6 mois</b>	57,6%	64,2%				
<b>12 mois</b>	38,5%	41,9%		47,7%	36,9%	
<b>18 mois</b>	30,3%	29,5%	43,0%			
<b>24 mois</b>	20,7%	21,9%	33,3%	26,5%		25%
<b>30 mois</b>		16,9%	26,0%			
<b>36 mois</b>		13,4%				
<b>42 mois</b>		10,9%	20,0%			
<b>48 mois</b>		9,0%	17,3%			
<b>5 ans</b>		6,3%	14,0%			
<b>10 ans</b>		1,8%				

Tableau 28: Survies globales issues de différents essais pour Sunitinib

OS	SUN (vs LEN+PEM)		SUN (vs SUN NIVO+IPI)	SUN (vs SUN PEM+AXI)	SUN (vs SUN NIVO+CABO)	SUN (vs SUN PAZO)
	KM	Extrapolations	KM	KM	KM	KM
<b>6 mois</b>	91,7%	91,8%				

12 mois	80,2%	84,3%	77,0%	78,9%	75,6%	
18 mois	73,8%	77,4%	67,0%			
24 mois	69,7%	71,1%	60,5%	65,5%		56%
30 mois	66,3%	65,3%	56,0%			
36 mois		59,9%				
42 mois		55,0%	47,0%			
48 mois		50,5%	43,3%			
5 ans		42,6%	37,0%			
10 ans		18,1%				

## Validation croisée

Tableau 29: Résultats d'efficacité des évaluations de nivolumab + ipilimumab et pembrolizumab + axitinib par la HAS dans la population globale

Intervention	Coût total	Années de vie	QALY
<b>Résultats du modèle dans la population globale (analyse de référence)</b>			
LEN + PEM	292 245 €	5,84	3,99
Sunitinib	93 544 €	4,83	3,24
Pazopanib*	91 102 €	4,93	3,24
NIVO + IPI*	162 161 €	5,98	3,98
PEM + AXI	229 731 €	5,80	3,86
<b>Evaluation de la HAS pour PEM + AXI dans la population globale (sans NIVO + IPI) **</b>			
Pazopanib*	71 296 €	3,97	2,82
Sunitinib	71 812 €	3,72	2,68
PEM+AXI*	227 331 €	5,73	4,23

\*Stratégie sur la frontière d'efficacité

\*\*Réserve majeure pour absence de NIVO+IPI

### 4.1.5. Résultats de l'analyse de référence

Tableau 30 : Résultats d'efficacité exprimés en années de vie gagnées et en QALYs cumulés par patient

Résultats de santé	LEN + PEM	Sunitinib	Pazopanib	NIVO + IPI	PEM + AXI	CABO + NIVO
AVG TOTAUX	5,84	4,83	4,93	5,98	5,80	6,15
AVG incrémentales	-	1,00	0,90	-0,14	0,04	-0,32
Sans progression	2,99	1,47	1,06	1,23	1,63	2,20
Avec progression	2,84	3,36	3,87	4,75	4,17	3,95
QALYs TOTAUX	3,99	3,24	3,24	3,98	3,86	4,14
QALY incrementaux	-	0,75	0,75	0,01	0,12	-0,15

<b>Sans progression</b>	2,22	1,10	0,80	0,92	1,21	1,64
<b>Avec progression</b>	1,84	2,19	2,52	3,08	2,70	2,55
<b>EI désutilités</b>	-0,07	-0,05	-0,08	-0,02	-0,05	-0,05

Tableau 31 : Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation

Résultats de coûts	LEN + PEM	Sunitinib	Pazopanib	NIVO + IPI	PEM + AXI	CABO + NIVO
<b>COUTS TOTAUX</b>	301 599 €	101 616 €	97 091 €	151 750 €	236 436 €	274 138 €
<b>Coûts incrémentaux</b>	-	199 983 €	204 508 €	149 849 €	65 163 €	27 461 €
<b>Coûts d'acquisition des médicaments</b>	██████ €	37 972 €	28 548 €	72 672 €	155 702 €	199 764 €
<b>Coûts d'administration des médicaments</b>	██████	0 €	0 €	7 334 €	10 409 €	8 799 €
<b>Coûts liés aux EI en pré-progression</b>	4 029 €	2 701 €	4 796 €	836 €	2 537 €	2 929 €
<b>Coûts liés aux EI en post-progression</b>	902 €	761 €	850 €	1 635 €	1 458 €	1 298 €
<b>Coûts de suivi pré-progression</b>	21 351 €	10 571 €	7 658 €	8 876 €	11 666 €	15 728 €
<b>Coûts de suivi post-progression</b>	19 662 €	23 272 €	26 814 €	32 830 €	28 863 €	27 331 €
<b>Coûts de fin de vie</b>	4 932 €	5 389 €	5 347 €	4 859 €	4 950 €	4 769 €
<b>Coûts de 2L</b>	14 267 €	20 950 €	23 078 €	22 708 €	20 852 €	13 520 €

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Documents supports	58
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	59

## 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 13/12/2021) ;
- Rapport technique de l'analyse d'efficience (version du 13/12/2021) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 13/12/2021)

Dossier actualisé suite à l'échange technique :

- Rapport technique du modèle d'efficience (version actualisée du 27/05/2022) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version actualisée du 27/05/2022) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 27/05/2022.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

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

## 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 le 27 mai 2022.

### Avertissements

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

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

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

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

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

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

---

## Analyse d'efficience

---

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

---

## CHOIX STRUCTURANTS DE L'ÉVALUATION

### Objectif de l'évaluation économique

1. La population d'analyse correspond à la population de l'indication demandée au remboursement, à savoir « les patients adultes en 1ère ligne de traitement qui sont atteints d'un carcinome rénal à cellules claires au stade avancé ». Pouvez-vous reformuler l'objectif de l'évaluation économique en cohérence avec l'indication présentée ? Pouvez-vous confirmer que la demande de remboursement est donc plus restreinte que la demande d'AMM ?

### Population d'analyse

2. La population d'analyse correspond à la population de l'indication demandée au remboursement, à savoir « les patients adultes en 1ère ligne de traitement qui sont atteints d'un carcinome rénal à cellules claires au stade avancé ». La demande de remboursement semble donc

restreinte par rapport au périmètre de l'AMM qui ne spécifie pas le type histologique. Pouvez-vous préciser la part de cette population analysée par rapport au périmètre de l'AMM ? De plus, des analyses en sous-groupes selon le score pronostic ont été menées. Pouvez-vous préciser la part que représente les patients ayant un score pronostic favorable, intermédiaire et défavorable, intermédiaire/défavorable par rapport à l'ensemble de la population demandée au remboursement ?

### Horizon temporel

3. **Sauf argument solide, pouvez-vous discuter et considérer un horizon temporel de 15 ans en analyse de référence au regard :**
  - des données épidémiologiques, et notamment de l'espérance de vie des patients de l'indication qui est attendue comme étant différente de celle de la population générale ;
  - des données cliniques disponibles, et notamment des médianes de survie globale non atteintes dans les deux bras de traitement ( $\approx 30\%$  d'évènements observés dans le bras lenvatinib+pembrolizumab) ;
  - des recommandations des experts sollicités de considérer un horizon temporel de 15 ans ;

---

## CHOIX DE MODELISATION

### Population simulée

4. Il est attendu que la section sur la transposabilité de la population simulée soit plus étayée, pouvez-vous :
  - afin de s'assurer de la pertinence des études utilisées, présenter succinctement les différentes études identifiées au sein du tableau 32 et ajouter l'étude de Thiery-Vuillemin et al. 2018 ?
  - apporter une analyse critique sur la transposabilité au regard de l'ensemble des caractéristiques des patients présentées et plus particulièrement sur la répartition des scores pronostiques et de l'indice de Karnofsky ?
  - intégrer et discuter les caractéristiques des patients français de l'étude de marché IQVIA sous réserve de leur disponibilité ?
5. Dans la mesure où la posologie de nivolumab est déterminée en fonction du poids du patient et pouvant ainsi impacter de façon non négligeable l'estimation des coûts de traitement, pouvez-vous ajouter dans le tableau 32 du rapport technique la donnée sur le poids des patients et en discuter ? De plus, il est rapporté que 49 patients français ont été inclus dans l'essai clinique CLEAR. Si le poids moyen de ces derniers est transposable aux patients qui seront traités en France, pouvez-vous le retenir en analyse de référence ? Par souci de cohérence, pouvez-vous retenir également l'âge moyen également des patients français.

### Choix et structure du modèle

6. **Dans la mesure où les durées médianes de la survie globale ne sont pas atteintes pour les deux bras, et que l'efficacité des lignes ultérieures puissent être hétérogènes en raison des différentes classes thérapeutiques, le choix d'un modèle d'aire sous la courbe est discutable. Ainsi, au regard des éléments cités, pouvez-vous discuter de la**

**pertinence d'un modèle de Markov et justifier davantage le choix du modèle d'aire sous la courbe pour simuler la première et la seconde ligne de traitement ?**

### Données cliniques

7. **Au sein des essais cliniques évaluant nivolumab, les patients traités bénéficiaient d'une règle d'arrêt de traitement à 2 ans. Dans la mesure, où les données cliniques de nivolumab intégrées dans le présent modèle proviennent des essais cliniques, pouvez-vous justifier la raison d'un traitement jusqu'à progression sans considérer la règle d'arrêt de traitement ?**
8. Les données de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) ne sont pas intégrées dans le modèle avec le même cut-off. Afin d'évaluer l'impact de ce choix, pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité en scénario (à titre exploratoire) intégrant les données issues de la phase d'extension pour la SSP afin d'avoir le même cut-off que celui pour la SG ? De plus, pouvez-vous utiliser les données de la phase d'extension de la SSP afin de valider les sorties du modèle ?
9. Afin de discuter de l'efficacité relative du lenvatinib en association au pembrolizumab au sein des différents sous-groupes, pouvez-vous présenter les forest-plot pour la survie globale (SG) ainsi qu'une analyse critique de l'efficacité au sein de ces sous-groupes ?
10. Le tableau 9 du rapport technique présente l'intervalle de confiance associé à l'estimation du HR de la SG. Pouvez-vous fournir également la « p-value » associé au HR afin de documenter le seuil de significativité de cette estimation ?
11. Le modèle présente des résultats intégrant les règles de censure de la FDA et non de l'EMA. Ainsi, pouvez-vous apporter une discussion sur ce choix et modifier l'analyse de référence en intégrant les règles de censure de l'EMA ?

### Méta-analyse en réseau

12. Pouvez-vous justifier pourquoi les nouvelles études identifiées lors de la mise à jour de janvier 2021 de la revue de la littérature n'ont pas été intégrées ?
13. **Les modificateurs de l'effet traitement peuvent générer un biais important sur les résultats d'une méta-analyse. Ainsi, il est attendu une présentation rigoureuse de la méthode d'identification de ces modificateurs de l'effet traitement. De plus, pouvez-vous proposer une comparaison des modificateurs de l'effet traitement entre les différents essais inclus au sein de la méta-analyse ?**
14. Les résultats des analyses en scénario montrent un impact non négligeable du score pronostic utilisé (MSKCC vs IMDC). Pouvez-vous discuter de manière approfondie de l'hétérogénéité générée par l'utilisation de deux scores pronostics différents entre les essais intégrés au sein de la méta-analyse et de l'impact sur les résultats ?
15. **L'hypothèse des risques proportionnels pour les comparateurs intégrés au sein de la méta-analyse a été évaluée à partir du test de Wald. Merci de justifier l'utilisation de ce test peu classique au regard de l'évaluation de cette hypothèse à partir des tests communément utilisés (Schönfeld, courbes des log cumulés). En l'absence d'arguments robustes, pouvez-vous fournir à minima les tests des courbes des log cumulés afin d'évaluer l'hypothèse des risques proportionnels.**
16. Pouvez-vous présenter l'évaluation de l'hypothèse des risques proportionnels pour la SSP au sein des différents sous-groupes ? Le choix de mener en analyse de référence une modélisation

dépendante pour lenvatinib + pembrolizumab et pour sunitinib et l'application d'un HR constant issue de la NMA pour les autres comparateurs ne peut être accepté uniquement si l'hypothèse des risques proportionnels est vérifiée.

17. Pouvez-vous expliquer le choix d'estimer les HR issues de la méta-analyse par rapport à l'association lenvatinib+pembrolizumab plutôt que d'estimer les HR par rapport au sunitinib, traitement de référence du réseau. De plus, pouvez-vous présenter et discuter l'estimation de l'effet traitement de lenvatinib+pembrolizumab par rapport au sunitinib observé au sein de l'essai avec celui estimé à partir de la méta-analyse afin de valider les résultats issus de la méta-analyse.
18. Le réseau de la méta-analyse intègre de nombreux traitements qui ne sont pas disponibles en France. Ce choix semble induire une complexité du réseau et une hétérogénéité dans les méthodes d'estimations des effets traitement pour la SSP et la SG pour les raisons suivantes :
  - Nombre de comparateurs différents (19 comparateurs pour la SSP et 13 comparateurs pour la SG) ;
  - Méthodologies d'estimations différentes (effet fixes pour la SG et effets aléatoires pour la SSP) ;
  - Hypothèse des risques proportionnels non vérifiée pour l'ensemble des essais.

Ainsi, pouvez-vous :

- Conduire la méta-analyse uniquement sur les traitements disponibles en France en analyse de référence ;  
Le cas échéant, mener une discussion approfondie sur l'impact de ce choix sur le résultat et sur la robustesse des résultats issus de la méta-analyse ;
  - Au regard de vos éléments apportés à la question 15, conduire une méta-analyse en réseau par la méthode des polynômes fractionnaires en analyse de référence au regard de l'hypothèse des risques proportionnels qui ne semble pas vérifiée pour l'ensemble des traitements. L'ensemble de la documentation associée permettent de justifier le choix du modèle sélectionné est attendu. La non-plausibilité clinique n'est pas argument suffisant au regard de l'incohérence méthodologique. Dans ce cas, la méta-analyse bayésienne pourra être réalisée en analyse de sensibilité en scénario.
19. Les résultats concernant la SSP estimés à partir de la méthode des polynômes fractionnaires, présentés au sein du tableau 61 n'apparaissent pas cohérents avec ceux observés dans la figure 45. En effet, pour l'association nivolumab + ipilimumab le HR est en défaveur de l'association lenvatinib+pembrolizumab à partir de 21 mois (91 semaines), or la figure 45 montre un croisement des courbes aux environs de 70 mois (300 semaines). Il est observé les mêmes incohérences pour la SG entre le tableau 63 et la figure 46. Pouvez-vous expliquer la raison de ces incohérences et apporter toutes les modifications nécessaires dans le modèle le cas échéant ?

## Évènements intercurrents

20. Concernant l'intégration des évènements indésirables dans la modélisation :
  - Afin d'explorer l'incertitude associée à l'application d'un coefficient correcteur, pouvez-vous mener une analyse de sensibilité en scénario ne retenant pas les fréquences corrigées ? De plus, pouvez-vous présenter la formule associée à l'estimation du coefficient correcteur ?

- Pouvez-vous mener une analyse de sensibilité en scénario n'intégrant pas les EI de grades 1-2 afin de tester leur impact sur les résultats ?

## Hypothèses d'extrapolations

21. Concernant l'extrapolation de l'effet traitement, il est fait l'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement tout au long de l'horizon temporel. Au regard de la durée de l'horizon temporel par rapport à la durée de suivi de l'essai et de l'immaturité des données de survie globale (<30% de décès observés dans les 2 bras), la rémanence de l'effet traitement est à justifier à partir de données cliniques robustes. Dans ce contexte, merci de justifier ce choix de manière plus approfondie et de présenter les analyses de sensibilité en scénario conformément au guide méthodologique (simulant des pertes d'effet traitement au cours du temps). En fonction des éléments de réponses apportés, l'analyse de référence peut être modifiée.
22. **Il semblerait que le HR estimé à partir de l'essai clinique CLEAR de lenvatinib+pembrolizumab par rapport à sunitinib soit intégré dans le modèle. Afin d'assurer une homogénéité dans l'estimation de l'effet traitement de l'ensemble des comparateurs, pouvez-vous intégrer le HR estimé à partir de la méta-analyse ? Le cas échéant, pouvez-vous apporter une discussion rigoureuse sur ce choix méthodologique ?**

---

## IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

23. **Les données présentées semblent être issues d'une estimation naïve des scores d'utilités. Ainsi, pour limiter le biais généré par cette méthode, pouvez-vous réaliser un modèle mixte ? L'ensemble de la documentation associée est attendu.**

---

## IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

24. Il est attendu que les coûts soient convertis dans l'année en cours soit 2021 et non 2020. Pouvez-vous appliquer une inflation des coûts à l'année 2021 ou justifier que le changement n'a pas d'impact attendu ?
25. **Concernant les traitements ultérieurs, pouvez-vous :**
  - **Discuter de la pertinence et envisager d'appliquer la proportion de patients observée au sein de l'essai clinique CLEAR qui ont progressé et qui ont reçu une ligne ultérieure ?**
  - **Considérer une distribution et durée des traitements ultérieurs sur la base de ce qui a été observé dans les études cliniques des traitements de 1ère ligne intégrée dans la méta-analyse ?**
26. Les coûts de transport ont été estimés sans tenir compte des coûts de transports des ambulances et des SMUR, en raison de l'utilisation de ces véhicules en cas d'urgence. La prise en charge d'un EI peut être considérée comme une urgence et dans ce contexte, pouvez-vous utiliser l'estimation classique des coûts de transport basée sur le rapport de la cour des comptes de 2020. De plus, merci d'ajouter les coûts de transports à chaque administration plutôt que dans les coûts de suivi.
27. L'estimation du coût d'administration est basée sur le coût complet avec structure pour les secteurs public et privé, or habituellement l'estimation de ce dernier est basée sur un coût complet hors structure. Pouvez-vous vérifier et apporter les modifications le cas échéant ?

28. Pouvez-vous expliquer la raison d'avoir privilégié une valorisation des EI basée sur des données de la littérature plutôt qu'une valorisation basée sur ?

---

## VALIDATION

29. Les données de SG issues de l'essai clinique et du modèle semblent surestimées pour le bras sunitinib. Un traitement par immunothérapie en ligne ultérieure semble être un argument expliquant cette surestimation. Toutefois, les essais réalisés après l'arrivée des immunothérapies en seconde ligne ne permettent pas de confirmer cet argument puisque le bras sunitinib du présent modèle est encore surestimé par rapport à ce qui est observé au sein des autres essais. Ainsi, il semblerait qu'un autre facteur expliquerait cette surestimation. Pouvez-vous discuter de manière rigoureuse l'origine de cette différence afin de s'assurer de la transposabilité des résultats en pratique clinique courante.
30. La validité externe du modèle est discutable. En effet, le modèle sous-estime grandement la SSP des association nivolumab+ipilimumab et pembrolizumab+axitinib. Merci de discuter l'origine de cette différence afin de documenter de manière pertinente la validité externe du modèle.
31. En fonction de votre réponse à la question 22 pouvez-vous présenter la validation externe à partir de la courbe de sunitinib réellement estimée par le modèle ?
32. Afin de s'assurer de la transposabilité des résultats en pratique clinique courante pouvez-vous réaliser une validation externe à partir de données de vie réelle en plus de celle réalisée à partir des essais (Santorin, Maroun et al., Thiery-Vuillemin et al.) ?

---

## ANALYSES DE SENSIBILITE

33. Concernant les analyses de sensibilité déterministes, pouvez-vous modifier l'analyse portant sur les désutilités en réalisant une variation indépendante des désutilités relatives aux EI et non la variation de la somme de l'ensemble des désutilités par traitement.
34. **La figure 63 présente le plan coût-efficacité sans intégrer la stratégie lenvatinib+pembrolizumab. Merci d'intégrer l'association au sein du plan coût-efficacité et de préciser la proportion de points dans chacun des cadrans.**
35. Pouvez-vous communiquer les analyses de sensibilité déterministes des traitements qui sont sur la frontière d'efficacité ?
36. Pouvez-vous proposer, en référence au guide méthodologique (« au minimum trois prix inférieurs au prix retenu en analyse principale »), une analyse de sensibilité supplémentaire intégrant un 3ème prix inférieur au prix retenu en analyse de référence ? De plus, pouvez-vous indiquer dans une analyse de sensibilité en scénario quelle est la baisse de prix de lenvatinib nécessaire pour que la frontière d'efficacité soit constituée de l'association ?
37. Le tableau 190 ne présente pas les RDCR des traitements présents sur la frontière d'efficacité. Afin de pouvoir évaluer l'impact des analyses de sensibilité de manière plus fines, pouvez-vous présenter le RDCR des traitements constituant la frontière pour chacune des analyses testant les choix structurants et les hypothèses et choix méthodologiques de modélisation.
38. Pouvez-vous expliciter votre choix d'avoir retenu une hypothèse de variation de +/-10% pour les scores d'utilité en analyse de sensibilité probabiliste, et non +/-20% comme pour l'ensemble des autres paramètres ?

# Table des illustrations et des tableaux

---

## Table des figures

Figure 1: Schéma global du réseau de la méta-analyse	34
Figure 2: Courbes des log des risques cumulés pour la PFS avec le cut-off d'août 2020*	35
Figure 3: SSP de lenvatinib + pembrolizumab (données observées et modélisées)	36
Figure 4: SSP de Sunitinib (données observées et modélisées)	36
Figure 5: Courbes des log des risques cumulés pour l'OS avec le cut-off de mars 2021*	37
Figure 6: prédictions à long terme des modèles paramétriques indépendants pour lenvatinib + pembrolizumab à partir des données de mars 2021	37
Figure 7: prédictions à long terme des modèles paramétriques indépendants pour sunitinib à partir des données de mars 2021	38

## Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	6
Tableau 2. Contexte administratif*	7
Tableau 3. Contexte clinique	8
Tableau 4. Essais cliniques en cours	8
<b>Tableau 5 : Synthèse de la sélection des comparateurs pertinents</b>	31
Tableau 6 : Caractéristiques des patients à l'inclusion	32
Tableau 7: Comparaison des scores AIB/BIC des modèles de survie sans progression pour le bras lenvatinib + pembrolizumab et pour le bras sunitinib	35
Tableau 8: Estimation du coefficient correcteur pour lenvatinib + pembrolizumab	38
Tableau 9: Estimation du coefficient correcteur pour sunitinib	39
Tableau 10: Pourcentages corrigés de patients ayant des EI de grade 3-4 en 1L (pré-progression) ou en 2L (post-progression) survenant chez $\geq 1\%$ des patients, avec coefficient correcteur	40
Tableau 11: Pourcentages corrigés de patients ayant des EI de grade 1-2 en 1L (pré-progression) ou en 2L (post-progression) survenant chez $\geq 10\%$ des patients, avec coefficient correcteur	41
<b>Tableau 12 : Proportion de patients ayant un traitement de 2L après un arrêt de traitement</b>	42
Tableau 13: Distributions des traitements ultérieurs en fonction du traitement reçu (1L) issues de l'essai CLEAR	43
Tableau 14: Durée de traitement des traitements ultérieurs (semaines)	43
<b>Tableau 15 : Références retenues pour l'estimation des coûts</b>	44
<b>Tableau 16 : Coûts des traitements de 1L</b>	44
<b>Tableau 17 : Coûts moyen du GHM reporté dans l'ENC pour l'administration des traitements en IV</b>	46

<b>Tableau 18 : Coûts de suivi mensuels des patients atteints d'un carcinome à cellules rénales métastatique</b>	46
<b>Tableau 19 : Calcul à partir du DAMIR pour l'estimation du coût de transport remboursé</b>	47
<b>Tableau 20 : Calcul pour l'estimation du coût de transport non remboursé</b>	47
<b>Tableau 21 : Coûts de la prise en charge des effets indésirables de grade 3-4</b>	48
<b>Tableau 22 : Coûts de la prise en charge des effets indésirables de grade 1-2</b>	49
<b>Tableau 23 : Coûts des traitements de 2L</b>	50
<b>Tableau 24. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle</b>	51
Tableau 25:Survies sans progression issues des courbes de KM et des extrapolations pour certains traitements	53
Tableau 26: Survies globales issues des courbes de KM et des extrapolations pour certains traitements	53
Tableau 27: Survies sans progression issues de différents essais pour Sunitinib	54
Tableau 28: Survies globales issues de différents essais pour Sunitinib	54
Tableau 29: Résultats d'efficacité des évaluations de nivolumab + ipilimumab et pembrolizumab + axitinib par la HAS dans la population globale	55
<b>Tableau 30 : Résultats d'efficacité exprimés en années de vie gagnées et en QALYs cumulés par patient</b>	55
<b>Tableau 31 : Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation</b>	56

# Références bibliographiques

---

- Ara, R. & Brazier, J. E. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health* 13, 509-518, doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x (2010).
- Bensalah, K. et al. French ccAFU guidelines update 2018-2020: Management of kidney cancer. *Progres en urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie* vol. 28 Suppl 1 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31610874/> (2018).
- De Groot S, Blommestein HM, Redekop WK, et al. Potential health gains for patients with metastatic renal cell carcinoma in daily clinical practice: A real-world cost-effectiveness analysis of sequential first- and second-line treatments. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177364.
- De Groot S, Redekop WK, Versteegh MM, Sleijfer S, Oosterwijk E, Kiemeny LALM, Uyl-de Groot CA. Health-related quality of life and its determinants in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Qual Life Res*. 2018 Jan;27(1):115-124.
- Joly F, Eymard J-C, Albiges L, Nguyen T, Guillot A, Rolland F, et al. A prospective observational study on the evaluation of everolimus-related adverse events in metastatic renal cell carcinoma after first-line anti-vascular endothelial growth factor therapy: the AFINITE study in France. *Support Care Cancer*. 1 juill 2017;25(7):2055-62
- Ljungberg, B. et al. EAU 2021 Guidelines on Renal Cell Carcinoma. (2021).
- Maroun R, Maunoury F, Benjamin L, Nachbaur G, Durand-Zaleski I. In-hospital economic burden of metastatic renal cell carcinoma in France in the Era of targeted therapies: Analysis of the French national hospital database from 2008 to 2013. *PLoS ONE*. 2016;11(9).
- Maroun R, Fleury L, Nachbaur G, Maunoury F, Vanhille JL, Durand-Zaleski I. Real-world costs and outcomes in meta-static renal cell carcinoma patients treated with targeted therapies: a cohort study from the French health insurance data-base. *Curr Med Res Opin*. 2017Oct;33(10):1755-1762.
- Maroun R. Analyse comparative coût et efficacité des traitements du cancer du rein métastatique: analyse à partir des données de vie réelle et des données d'essais [Internet] [thesis]. Paris Saclay; 2018. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2018SACL012>
- Matias M, Le Teuff G, Albiges L, et al. Real world prospective experience of axitinib in metastatic renal cell carcinoma in a large comprehensive cancer centre. *Eur J Cancer*. 2017;79:185-192.
- Motzer et al., Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. Feb 13, 2021. *N Engl J Med* 2021; 384:1289-1300 (2021a)
- Noize, Pernelle, 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." *Pharmacoepidemiology and drug safety* 26.12 (2017): 1561-1569.
- Oudard S, Geoffrois L, Guillot A, Chevreau C, Deville J-L, Falkowski S, et al. Clinical activity of sunitinib rechallenge in metastatic renal cell carcinoma-Results of the REchallenge with SUnitinib in METastatic RCC (RESUME) Study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2016;62:28-35.
- Oudard S, Joly F, Geoffrois L, Laguerre B, Houede N, Barthelemy P, et al. Clinical Benefit of Everolimus as Second-Line Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The French Retrospective SECTOR Study. *Clin Genitourin Cancer*. 1 déc 2016;14(6):e595-607.
- Ouwens MJ, Philips Z, Jansen JP. Network meta-analysis of parametric survival curves. *Res Synth Methods*. 2010 7/2010;1(3-4):258-71
- Powles, T. Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up1. *Ann. Oncol.* 0, (2020). <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943171-0>
- Swinburn P, Lloyd A, Nathan P et al. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin*. 2010 May;26(5) :1091-6.
- Szende, A, B Janssen and J Cabases (2014). Self-Reported Population Health: An International Perspective Based on Eq-5d. Self-Reported Population Health: An International Perspective Based on Eq-5d. A Szende, B Janssen and J Cabases. Dordrecht (NL).
- Thiery-Vuillemin A, Cholley T, Calcagno F, Hugues M, Maurina T, Limat S, Nguyen Tan Hon T, Almotlak H, Mouillet G, Nerich V. Factors Influencing Overall Survival for Patients With Metastatic Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma in Daily Practice. *Clin Genitourin Cancer*. 2018 Apr;16(2):e297-e305.

# Abréviations et acronymes

---

<b>Abréviations</b>	<b>Définition</b>
ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AE	Adverse event
AFU	Association Française d'Urologie
AIC	Akaike Information Criteria
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARC	Association pour la recherche sur le cancer
AUC	Area under the curve
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
AV	Année de vie
AVG	Année de vie gagnée
BIC	Bayesian Information Criteria
BMN	Bénéfice monétaire net
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CCR	Carcinome à cellules rénales
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
IC	Intervalle de Confiance
DAMIR	Base sur les Dépenses d'Assurance Maladie Inter-Régimes
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EI	Evènements indésirables
ENC	Etude nationale de coûts
EQ-5D-3L	EuroQol 5 Dimensions
ESMO	European Society for Medical Oncology
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard ratio
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium

INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IPC	Indice des Prix à la Consommation
IV	Intraveineux
KM	Kaplan-Meier
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NGAP	Nomenclature générale des actes professionnels
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-analysis
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
PSA	Analyse de sensibilité probabiliste
QALY	Quality-adjusted life year
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SG	Survie globale
SMR	Service médical rendu
SSP	Survie sans progression
TTC	Toutes taxes comprises
TTD	Treatment Time Duration

---

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

---

