



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Opdivo[®] (nivolumab) en association à Yervoy[®] (ipilimumab)

Dans le traitement de 1^{ère} ligne du carcinome à cellules rénales
BMS

Date de validation par la CEESP : 15 octobre 2019

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

Sommaire

1. Avis de la CEESP	5
1.1. Sur le contexte	5
1.1.1. L'indication	5
1.1.2. Les revendications de l'industriel	5
1.1.3. L'historique de remboursement	5
1.2. Sur l'analyse de l'efficacité	6
1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique	6
1.2.2. En ce qui concerne l'efficacité	6
1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	7
1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique	7
1.3.1. En ce qui concerne l'impact budgétaire	7
1.4. Conclusion de la commission	7
1.5. Données complémentaires attendues	8
2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	9
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	10
3.1. Contexte administratif	10
3.2. Contexte clinique	11
3.3. Essais cliniques en cours	11
1. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficacité	12
2. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficacité	19
2.1. Objectif de l'étude d'efficacité	19
2.2. Choix structurants	19
2.2.1. L'analyse économique et le choix du critère de résultat	19
2.2.2. La perspective	19
2.2.3. L'horizon temporel et l'actualisation	20
2.2.4. La population d'analyse	20
2.2.5. Les stratégies comparées	23
2.3. Modélisation	25
2.3.1. Population simulée	25
2.3.2. Structure du modèle	27
2.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle	29
2.3.4. Estimation de la proportion de patients dans les états du modèle	31
2.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	46
2.4. Mesure et valorisation des états de santé	49
2.4.1. Sources de données	49
2.4.2. Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité	52
2.5. Mesure et valorisation des coûts	57
2.5.1. Coûts pris en compte	57
2.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts	57
2.6. Validation	65
2.7. Résultats présentés par l'industriel	67
2.7.1. Résultats de l'étude d'efficacité	67
2.7.2. Résultats de l'analyse de coût	69
2.7.3. Résultats de santé	70
2.8. Analyse de l'incertitude	70
2.8.1. Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation	70
2.8.2. Incertitude liée aux données entrées dans le modèle	73
2.9. Discussion et conclusion	85

2.9.1. Discussion par l’industriel des résultats.....	85
2.9.2. Analyse et conclusion de la HAS.....	85
3. Annexe 4 – Synthèse de l’analyse critique de l’analyse d’impact budgétaire.....	87
4. Annexe 5 – Analyse critique détaillée du modèle d’impact budgétaire	90
4.1. Objectif de l’analyse proposée	90
4.2. Choix structurants de l’analyse d’impact budgétaire.....	90
4.3. Méthode et hypothèses	93
Des analyses en scénario ont été menées afin d’estimer la sensibilité des résultats aux hypothèses de parts de marché.....	97
4.4. Mesure et valorisation des coûts.....	98
4.5. Résultats de l’analyse d’impact budgétaire.....	110
4.6. Analyses de sensibilité du modèle d’impact budgétaire	116
5. Annexe 6 – Echange avec l’industriel	119
Table des illustrations	125
Table des figures	128
Documents support de l’analyse critique.....	130
Bibliographie	130

1. Avis de la CEESP

1.1. Sur le contexte

1.1.1. L'indication

L'évaluation présentée par le laboratoire BMS, soutient une demande d'extension d'indication de Opdivo® (nivolumab) en association à Yervoy® (ipilimumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne l'indication « en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable ». L'indication de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 11/01/2019 en procédure centralisée.

1.1.2. Les revendications de l'industriel

Pour cette indication, l'industriel revendique :

- un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR III) ;
- un RDCR de 248 568 €/QALY de l'association nivolumab + ipilimumab versus pazopanib pour un horizon temporel de 15 ans en considérant les prix en vigueur de 10,34 € TTC/mg pour nivolumab et 58,61 € TTC/mg pour ipilimumab ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur trois ans.

Les prévisions de vente d'Opdivo® pour l'ensemble de ses indications sont estimées entre [REDACTED] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

1.1.3. L'historique de remboursement

Le nivolumab est actuellement remboursé, en monothérapie, en 2^e ligne de traitement métastatique chez les patients atteints d'un cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires après échec d'un traitement antérieur par anti-VGEF.

A ce jour, le nivolumab est également indiqué :

- dans le mélanome avancé (au stade adjuvant et métastatique),
- dans le cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure,
- dans le lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologues et un traitement par brentuximab vedotin,
- dans le cancer épidermoïde de la tête et du cou en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine,
- dans le carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

1.2. Sur l'analyse de l'efficacité

L'objectif de l'analyse médico-économique déposée est de documenter l'efficacité d'Opdivo® (nivolumab) en association à Yervoy® (ipilimumab) dans le traitement de 1^{re} ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé de pronostic intermédiaire ou défavorable.

1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves importantes portant sur :

- la méta-analyse avec un réseau pauvre et des populations hétérogènes prenant en compte des patients avec un pronostic favorable ;
- la validation externe insuffisante alors que les durées de survie semblent surestimées par la modélisation, avec des incohérences dans les sous-groupes de pronostic.

La qualité de l'échange technique est soulignée.

1.2.2. En ce qui concerne l'efficacité

Le RDCR de l'association nivolumab + ipilimumab est estimé à 248 568 €/QALY gagné versus le pazopanib (180 392 €/AVG) dans la population de l'indication et en considérant les prix en vigueur de 10,34 € TTC/mg pour nivolumab et 58,61 € TTC/mg pour ipilimumab.

A ce niveau de RDCR, la probabilité que l'association nivolumab + ipilimumab maximise le bénéfice net est de 37% et la collectivité doit être disposée à payer environ 370 000 €/QALY pour atteindre une probabilité de 50%. Ce résultat s'explique par la forte incertitude sur l'efficacité relative entre les quatre traitements comparés (nivolumab + ipilimumab, sunitinib, pazopanib et temsirolimus), notamment sur la survie sans progression pour laquelle aucun gain statistiquement significatif n'a été observé pour l'association. Cette incertitude se traduit par un risque important que pazopanib domine l'association nivolumab + ipilimumab (16,7% des simulations). Même une baisse importante du prix de nivolumab ne permet pas de réduire ce risque de dominance, en raison du surcoût associé à l'administration de nivolumab + ipilimumab par rapport à ses comparateurs.

Cependant, les choix de l'industriel en analyse de référence sont conservateurs. L'incertitude sur les données d'efficacité relative provient des données disponibles au moment du dépôt du dossier et a été explorée.

Il est à noter que le sunitinib, qui est le traitement de référence en 1^{re} ligne chez ces patients - environ 60% des patients en France - n'est pas sur la frontière d'efficacité. Ce résultat est à prendre avec précaution compte tenu de l'incertitude sur l'efficacité relative entre le sunitinib et le pazopanib, médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique (inhibiteurs de tyrosine kinase). En considérant une hypothèse d'équivalence d'efficacité entre pazopanib et sunitinib, soit une réduction de l'efficacité de pazopanib au niveau de celle de sunitinib, le RDCR de l'association nivolumab + ipilimumab est estimé à 131 761 €/QALY versus pazopanib. Cette hypothèse est justifiée compte tenu des limites des comparaisons indirectes effectuées et du résultat de non-infériorité de pazopanib par rapport à sunitinib en termes d'efficacité dans l'étude COMPARZ.

Enfin, le coût d'acquisition de l'association nivolumab + ipilimumab, qui représente 60% du coût total de prise en charge, est un paramètre central de l'efficacité de l'association. Une baisse significative du prix unitaire de nivolumab est nécessaire pour avoir un impact sur les résultats : pour des baisses de prix de 30% et 50%, le RDCR est respectivement d'environ 180 000 €/QALY et 140 000 €/QALY versus pazopanib. En revanche, une baisse du prix d'ipilimumab ne modifie qu'à la marge le niveau d'efficacité de l'association compte tenu d'un nombre d'administrations fixe durant la phase d'induction comparativement au traitement par nivolumab jusqu'à progression.

Les analyses en sous-groupes selon le pronostic des patients étaient pertinentes compte tenu des comparateurs et des durées de survie qui diffèrent. Cependant, considérant les données disponibles pour estimer de façon fiable l'efficacité relative de l'ensemble des traitements selon le pro-

nostic, ces analyses doivent être considérées uniquement à titre exploratoire. Les analyses en sous-groupe ne semblent pas modifier la frontière d'efficience, ce qui fait de l'analyse de référence dans la population totale de l'indication une analyse acceptable et l'analyse la plus robuste au regard des données disponibles.

1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse d'impact budgétaire du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 1 réserve importante portant sur les postes de coûts potentiellement sous-estimés (suivi, traitements ultérieurs, transports) ou estimés de façon imprécise (EI, reste à charge), générant de l'incertitude sur les coûts totaux calculés sans que l'impact sur les résultats différentiels en termes d'impact budgétaire ne soit entièrement quantifiable.

1.3.1. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Pour une population cible totale de 19 041 patients, l'impact budgétaire de l'association nivolumab + ipilimumab dans l'indication est estimé à [REDACTED] d'euros sur un horizon temporel de 3 ans. Ceci correspond à une augmentation des coûts totaux de 37,5% pour une population traitée par l'association estimée à [REDACTED] patients sur 3 ans.

Le coût d'acquisition des traitements est le poste de coût le plus affecté avec une augmentation nette de [REDACTED] d'euros. De plus, l'association nivolumab + ipilimumab étant administrée par voie intraveineuse alors que le marché actuel est composé majoritairement de thérapies orales, l'augmentation des coûts d'administration des traitements est estimée à 60,9 millions d'euros sur l'horizon temporel (+207%). Enfin, l'introduction et la diffusion de l'association nivolumab + ipilimumab permettrait de réduire le coût des traitements post-progression (-6,5%), notamment du fait d'un moindre recours à nivolumab en monothérapie après un traitement par l'association en 1^{re} ligne, ce qui correspond à un décalage de la dépense liée à ce produit

1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission d'évaluation économique et santé publique souligne la qualité méthodologique du dossier et est d'avis que :

- Le RDCR de l'association nivolumab + ipilimumab dans le traitement de 1^{re} ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé de pronostic intermédiaire ou défavorable est estimé à 248 568€/QALY *versus* le pazopanib, aux prix en vigueur. A ce niveau de RDCR très élevé s'ajoute le risque de 17% que l'association soit dominée : plus coûteuse et moins efficace que le pazopanib.
- La collectivité doit être disposée à payer environ 370 000 €/QALY pour que l'association nivolumab + ipilimumab atteigne une probabilité de 50% d'être efficiente.
- Seule une baisse du prix de nivolumab peut permettre de réduire le niveau de RDCR. Une baisse de 50% de ce prix se traduit par un RDCR d'environ 140 000 €/QALY, mais ne réduit pas le risque de dominance par pazopanib.
- En retenant une hypothèse d'équivalence d'efficacité entre pazopanib et sunitinib, compte tenu de l'incertitude sur l'efficacité relative entre ces deux spécialités de la même classe thérapeutique, le RDCR de l'association diminue, mais le risque de dominance n'est pas modifié.
- L'impact budgétaire est estimé à [REDACTED] d'euros à 3 ans pour [REDACTED] patients traités avec un échéancier de dépenses particulièrement défavorable en début de traitement, qui augmente de plus de [REDACTED]% le montant total des dépenses du traitement de ces patients.

1.5. Données complémentaires attendues

Les données de vie réelle suivantes sont attendues :

- Des données de long terme sur la survie sans progression associée à chaque traitement pertinent de l'indication ;
- Une analyse fiable dans les sous-groupes distinguant les patients avec un pronostic intermédiaire et ceux avec un pronostic défavorable, permettant de conclure sur l'existence ou non d'un effet traitement additionnel en termes de survie sans progression et de survie globale ;
- La durée de traitement par nivolumab.

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 : synthèse des réserves sur l'étude d'efficacité

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Inclusion d'un comparateur non interchangeable (temsirolimus) pour la majorité de la population d'analyse, du fait d'une population poolée (pronostic intermédiaire et défavorable) en analyse de référence.	-		
Modélisation			
Méthode d'extrapolation de la courbe de SSP associée au sunitinib insuffisamment présentée.	-		
Méta-analyse avec un réseau pauvre et des populations hétérogènes intégrant des patients avec un pronostic favorable.		+	
Mesure et valorisation des coûts			
Absence de discussion et d'analyse critique de l'étude utilisée pour estimer les coûts de suivi, notamment sur l'absence de distinction entre les coûts de suivi des traitements et les coûts de suivi de la maladie.	-		
Manque de clarté sur la méthode d'estimation des coûts post-progression.	-		
Validation externe			
Validation externe insuffisante alors que les durées de survie semblent surestimées par la modélisation, avec des incohérences dans les sous-groupes de pronostic.		+	

Tableau : synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Postes de coûts potentiellement sous-estimés (suivi, traitements ultérieurs, transports) ou estimés de façon imprécise (EI, reste à charge) générant de l'incertitude sur les coûts totaux calculés sans que l'impact sur les résultats différentiels en termes d'impact budgétaire ne soit entièrement quantifiable.		+	

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1. Contexte administratif

Objet	Description
Traitement	Opdivo® (nivolumab), 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, flacon de 4 ml, 10 ml et 24 ml En association avec Yervoy® (ipilimumab), 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, flacon de 10 ml et 40 ml
Laboratoire	BMS
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 11/01/2019 En association à l'ipilimumab en première ligne dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.
Indication demandée au remboursement	En association à l'ipilimumab en première ligne dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III
Statut particulier	/
ATU	/
Prix revendiqué	Opdivo® : flacon de 4 ml : 405,24€ HT / flacon de 10 ml : 1 012,56€ HT Yervoy® : flacon de 10 ml : 2 870€ HT / flacon de 40 ml : 11 480€ HT
Historique de remboursement	- dans le traitement des patients adultes atteints d'un CCR avancé après un traitement antérieur en monothérapie (i.e. 2ème ligne et plus) - dans le mélanome avancé (non résécable ou métastatique) en monothérapie ou en association à l'ipilimumab, - dans le mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète, en traitement adjuvant, - dans le cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, - dans le lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologues et un traitement par brentuximab vedotin, - dans le cancer épidermoïde de la tête et du cou en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.

Estimations (industriel) - Population cible - Dépense moyenne/patient - Montants remboursables - CA annuel	Population cible : entre 5 300 et 6 000 nouveaux patients par an Population rejointe à 2 ans : environ ■■■■ nouveaux patients Dépense annuelle moyenne par patient : environ ■■■■ € TTC Montant remboursable annuel : entre ■■■■ d'euros TTC à 2 ans CA > 50 millions d'€ TTC en 2 ^{ème} année pleine de commercialisation. CA 2021 de nivolumab : entre ■■■■ d'€ toutes indications confondues
Prise en charge à l'étranger	Dans le cadre de l'indication du présent dossier, la spécialité n'est pas commercialisée en Europe. Le statut de thérapie innovante a été octroyé par la FDA le 16 avril 2018.

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

3.2. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Opdivo® (nivolumab) est une immunothérapie spécifique, conçue pour réactiver le système de défense immunitaire contre les tumeurs. En se liant au récepteur PD-1 des lymphocytes T activés, le nivolumab bloque la liaison avec les ligands PD-L1 et PD-L2, ce qui permet de rétablir la réponse immunitaire spécifique anti-tumorale des lymphocytes T.
Pathologie Concernée	Le cancer du rein est une maladie qui touche des patients relativement jeunes (âge médian 62 ans au diagnostic), actifs et en bon état général (seulement 10% ECOG≥2). Environ 30-40% des patients sont diagnostiqués d'emblée avec un pronostic intermédiaire ou défavorable (défini par un score pronostique IMDC). La survie médiane de ces patients est d'environ 22 mois pour le statut pronostic intermédiaire, et de moins de 8 mois pour le statut pronostic défavorable
Prise en charge Thérapeutique	En France, le sunitinib (inhibiteur de tyrosine kinase [ITK]) est le traitement de référence en 1ère ligne chez les patients atteints de CCR au stade avancé ou métastatique (environ 60% des patients bénéficient de ce traitement en 1ère ligne en France), et ce quel que soit le groupe pronostic. Deux autres alternatives sont également disponibles mais sont moins utilisées : le pazopanib (un autre ITK – environ 30% des patients) et le temsirolimus (inhibiteur de mTOR, indiqué chez les patients à pronostic défavorable seulement – environ 10% des patients).
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Les recommandations cliniques nationale (CCAFU) et internationales (EAU, ESMO, NCCN) recommandent Opdivo® en association à l'ipilimumab comme traitement de référence en 1ère ligne de traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire ou défavorable.

3.3. Essais cliniques en cours

En septembre 2019, la base ClinicalTrials permet d'identifier 77 essais de phase III impliquant l'utilisation de nivolumab en cancérologie.

1. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficience

Contexte : extension d'indication de l'association Opdivo® (nivolumab) + Yervoy® (ipilimumab) « en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable ». Le pronostic intermédiaire/défavorable est défini (dans l'essai clinique CheckMate-214) par le score de pronostic IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, 1 à 6, soit environ 80% des patients). L'industriel revendique un SMR important et une ASMR III.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve CEESP
Objectif		
Etablir la frontière d'efficience pour le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire ou défavorable, en considérant toutes les options thérapeutiques pertinentes.	Conforme L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement et avec l'AMM obtenue.	Pas de réserve
Choix structurants		
Type d'analyse : ACU complétée d'une ACE avec années de vie gagnées comme critère de résultat.	Conforme	Pas de réserve
Perspective : Collective <u>Analyse en scénario :</u> aucune	Conforme	Pas de réserve
Horizon temporel : 15 ans <u>Analyse en scénario :</u> 13 et 17ans.	Le choix d'un horizon temporel de 15 ans est cohérent avec : - l'âge moyen à l'initiation du traitement : 61 ans ; - les données disponibles sur la durée de survie sans progression du sunitinib en 1 ^{ère} ligne dans l'indication : à 5 ans, moins de 2% de la cohorte sous sunitinib n'a pas progressé ; - l'horizon temporel de 10 ans retenu dans les évaluations en 2 ^{ème} ligne de traitement (soit environ 5 ans de SSP en L1 puis 10 ans en L2+).	Pas de réserve
Actualisation : 4%. <u>Analyse en scénario :</u> 0%, 2,5% et 6%.	Conforme	Pas de réserve
Population d'analyse : La population d'analyse correspond à la population de l'indication, à savoir : « les adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable, en première ligne ». Le pronostic intermédiaire/défavorable est défini (dans l'essai clinique CheckMate-214) par le score de pronostic IMDC. <u>Analyse en sous-population :</u> pronostic intermédiaire et pronostic défavorable indépendamment.	La population d'analyse est cohérente avec l'objectif et correspond à la population de l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée. Les analyses en sous-populations selon le pronostic intermédiaire et défavorable sont pertinentes bien qu'incertaines compte tenu de la disponibilité des données par sous-groupe pour l'ensemble des comparateurs.	Pas de réserve
Options comparées - <u>Intervention :</u> nivolumab + ipilimumab - <u>Comparateurs :</u> - Pazopanib ; - Sunitinib ;	Conforme Le choix des comparateurs se fonde sur les recommandations internationales (ESMO 2019, CCAFU 2018 et EAU 2017) et une étude de prescriptions auprès de 70 médecins au second semestre 2017.	Réserve mineure

- Temsirolimus. <u>Prise en compte des traitements ultérieurs</u> (post-progression) : axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, pazopanib, sunitinib.	Le temsirolimus est recommandé uniquement dans le sous-groupe de patients de pronostic défavorable (entre 20% et 30% des patients de l'indication). Ainsi environ 80% de la population d'analyse peut recevoir un traitement qui ne lui est pas indiqué. Les implications méthodologiques (inclusion d'un comparateur non interchangeable pour la majorité de la population d'analyse) ne sont pas discutées. Les analyses en sous-groupe permettent de renseigner cette distinction qui n'a pas d'impact sur la frontière d'efficience.	
Modélisation		
Population simulée : Population de l'essai de phase III CheckMate-214 (incluant 1 096 patients). Poids correspondant au poids moyen des patients français de l'essai (79 kg). La transposabilité des caractéristiques de la population simulée à la population d'analyse en France a été évaluée à partir de deux sources : - L'étude SANTORIN, étude multicentrique, observationnelle, de cohorte, menée en France et ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance en conditions réelles d'utilisation du sunitinib en 1ère ligne de traitement du CCR métastatique. - L'étude de Maroun et al., analyse d'une cohorte rétrospective de patients français réalisée à partir de la base de données du SNIIR-AM Ile-de-France et ayant pour objectif de décrire la prise en charge des patients atteints de CCR métastatique bénéficiant d'un traitement systémique de 1ère ligne. <u>Analyse en scénario</u> : poids moyen de l'ensemble des patients de CheckMate-214 (82 kg)	A l'exception de l'âge (61 ans dans CheckMate-214 vs 65 ans dans les deux sources sélectionnées), les caractéristiques comparées (sexe ratio, état général, néphrectomie, nombre et localisation des métastases) pour évaluer la représentativité de la population simulée semblent acceptables au regard des données disponibles. Les patients de l'essai CheckMate-214 ont été sélectionnés sur leur état de santé général (score de Karnofsky $\geq 70\%$). Les résultats d'efficience estimés ne seront donc pas transposables à des patients ayant un état de santé dégradé.	Pas de réserve
Structure du modèle : Modèle de survie partitionnée de type « aire sous la courbe » (partitioned survival model) à 3 états de santé mutuellement exclusifs : - Survie sans progression (SSP) ; - Survie post-progression (SPP) ; - Décès.	La structure du modèle est justifiée au regard de l'histoire naturelle de la maladie.	Pas de réserve
Événements intercurrents : <u>Arrêt de traitement</u> : traitement jusqu'à progression de la maladie ou décès (SSP). Seule information disponible pour l'ensemble des traitements inclus dans l'analyse. <u>EI</u> : de grade 1 à 4 survenant à une fréquence $\geq 20\%$ dans au moins un des deux bras de l'essai CheckMate-214. Coût des EI appliqué en une seule fois au 1^{er} cycle du modèle. Ce choix est justifié par le fait que dans l'essai Checkmate-214, plus de 90% des EI ont été rapportés lors de la première année de suivi. <u>Traitement post-progression</u> : Modélisation (en termes de coûts uniquement) des traitements administrés après la progression tels qu'observés dans l'essai CheckMate-214 pour nivolumab + ipilimumab et sunitinib. Pour les autres comparateurs, hypothèse de traitements ultérieurs équivalents à ceux observés pour sunitinib.	Acceptable 38 types d'EI (19 de grade 1-2 et 19 de grade 3-4) ont été retenus, représentant 45% des EI tous grades observés dans l'essai CheckMate-214 et 53% des EI de grade 3-4. La prise en compte des EI de grade 1-2 est à souligner, bien que le seuil de 20% soit élevé. L'absence de prise en compte de la récurrence des EI est justifiée par le faible nombre de patients concernés (17% dans l'essai CheckMate-214) et la proportion plus importante observée pour le bras sunitinib (19%) que le bras nivolumab + ipilimumab (9%).	Pas de réserve

Gestion de la dimension temporelle : - Durée de simulation : 15 ans - Durée des cycles : 1 semaine Méthode d'extrapolation : Extrapolation des courbes de survie (SG et SSP) observées dans l'essai CheckMate-214 pour sunitinib par une distribution statistique théorique. Estimation des courbes de survie des autres traitements comparés (nivolumab + ipilimumab, pazopanib et temsirolimus) en appliquant un effet traitement relatif à partir des courbes de SSP et SG extrapolées pour sunitinib. <u>Hypothèse de proportionnalité des risques</u> Non vérifiée pour : - nivolumab + ipilimumab versus sunitinib pour la SSP ; - temsirolimus versus interféron et temsirolimus + interféron versus interféron pour la SSP et la SG. Questionnable pour : - nivolumab + ipilimumab versus sunitinib sur la SG ; - interféron versus sunitinib pour la SG ; - pazopanib versus sunitinib pour la SSP et la SG ; - pazopanib versus temsirolimus pour la SSP et la SG ; - pazopanib versus sunitinib pour la SG. ➔ Recours à une méta-analyse en réseau fondée sur la méthode des polynômes fractionnaires permettant d'exprimer des HR variant dans le temps.	La durée de simulation et la durée des cycles sont acceptables. La méthode de comparaison indirecte est adaptée considérant la non vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques pour l'ensemble des comparateurs.	Pas de réserve
Méthode d'estimation des proportions de patients par état - % SSP : estimation directe par la méthode de l'aire sous la courbe. - % SPP : estimation indirecte par % SG - %SSP. - % décès : estimation avec aire sous la courbe de survie globale (1 - %SG).	Conforme	Pas de réserve
Sources de données pour estimer les fonctions de survie (SG et SSP) <i>Pour sunitinib</i> Données de l'essai CheckMate-214 (essai de phase III, multicentrique, randomisé, en ouvert ; n=1 096 dont 847 patients avec un score pronostic IMDC intermédiaire/défavorable correspondant aux patients de l'indication de l'AMM). <i>Pour nivolumab + ipilimumab, pazopanib et temsirolimus</i> MAR : utilisée pour dériver des HR au cours du temps de SG et SSP vs sunitinib.	La méthode retenue pour réaliser la méta-analyse en réseau a correctement été ajustée compte tenu de la non vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques. Toutefois, elle présente des limites du fait de : - l'hétérogénéité des populations des essais inclus dans le réseau (entre 29% et 34% de patients inclus dans ces essais ont un pronostic favorable). - la comparabilité des bras sunitinib n'a pas été discutée. De plus, peu de données étaient disponibles pour réaliser les méta-analyses dans les sous-groupes. Des hypothèses ont dû être posées en l'absence de données spécifiques à chaque sous-groupe pour chaque comparateur. L'impact des paramètres de la MAR est très important sur les résultats d'efficience en sous-groupe.	Réserve importante

Méthode d'extrapolation des fonctions de survie (SG et SSP)		La méthode d'estimation et d'extrapolation des courbes de SG est détaillée, conforme et autant que possible validée à partir des données disponibles pour le sunitinib. Le choix d'une modélisation par morceau pour la SSP de sunitinib est insuffisamment justifié : - critères AIC et BIC non renseignés ne permettant pas de juger du mauvais ajustement utilisé pour justifier la modélisation par morceau, - choix de la fonction d'extrapolation non justifié avec un impact très important lorsque testé en analyse de sensibilité, - choix des modèles explorés en analyse de sensibilité non justifié, - analyses de sensibilité sur le temps à partir duquel la modélisation débute non présentées, - choix différents (modélisation dès t=0) conduits dans les analyses en sous-groupes sans justification.	Réserve mineure
Construction des courbes de survie			
SG sunitinib	Modélisation dès t=0 Modèle paramétrique log-normal (AIC/BIC et gains marginaux pré- et post-extrapolation) <i>Analyse en scénario : spline-1 knot normal</i>		
SSP sunitinib	Modélisation à partir de t=17 mois (courbes de KM avant), t=0 pour les analyses en sous-groupe Modèle paramétrique exponentiel (sélection du modèle à partir de l'adéquation avec les données de la littérature disponibles sur sunitinib), modèle log-normal pour le sous-groupe de pronostic intermédiaire et log-logistique pour le pronostic défavorable <i>Analyse en scénario : weibull et gamma</i>		
SG et SSP nivolumab + ipilimumab, pazopanib et temsirolimus	HR en fonction du temps issus de la MAR appliqués aux courbes de sunitinib		
Estimation de la durée de traitement Traitement jusqu'à progression de la maladie ou décès : durée annexée sur l'estimation de la SSP.		Les durées de traitement observées dans CheckMate-214 n'ont pas été introduites dans la modélisation en l'absence de cette information pour les comparateurs non inclus dans l'essai. Ce choix est attendu être conservateur (durée de SSP supérieure à la durée de traitement observée) et est justifié par le différentiel entre la SSP et la durée de traitement identique entre sunitinib et nivolumab + ipilimumab dans l'essai CheckMate-214.	Pas de réserve
Estimation des répartitions des traitements après progression Modélisation, en termes de coûts uniquement, des traitements administrés après la progression tels qu'observés dans l'essai CheckMate-214. Seuls 54% des patients reçoivent un traitement ultérieur. La répartition correspond aux traitements administrés pour les bras nivolumab + ipilimumab et sunitinib. Pour les autres comparateurs, hypothèse de traitements ultérieurs équivalents à ceux observés pour sunitinib. Un patient pouvant bénéficier de plusieurs traitements (2ème ligne, 3ème ligne), la somme a été pondérée pour ne pas être supérieure à 100%.		La répartition des traitements effectivement modélisés post-progression fait l'objet d'imprécisions et incohérences entre le rapport technique et le modèle Excel. L'impact de cette répartition est exploré en analyse de sensibilité et semble faible.	Pas de réserve

Traitement post-progression	Post nivolumab + ipilimumab	Post sunitinib (et autres comparateurs)		
Axitinib	34%	36%		
Cabozantinib	22%	16%		
Everolimus	17%	18%		
Nivolumab	10%	56%		
Pazopanib	35%	9%		
Sunitinib	47%	16%		
Estimation des fréquences d'événements indésirables (EI)				
Fréquences observées dans les essais cliniques pour les EI retenus mobilisées et ajustées afin de tenir compte des fréquences totales observées par rapport à celles retenues compte tenu du seuil de sélection des EI. Une hypothèse d'équivalence de ce facteur d'ajustement entre sunitinib et pazopanib et temsirolimus a été posée.			L'ajustement des fréquences d'EI modélisées par rapport aux fréquences d'EI totales observées traduit la moins bonne prise en compte du profil de tolérance de l'association nivolumab + ipilimumab, en particulier pour les EI de grade 3-4.	Pas de réserve
Validation				
<u>Validation interne</u> : vérification des formules et du bon fonctionnement du modèle, test de valeurs extrêmes et de cohérence des résultats entre scénarios identiques.			Validation externe insuffisante des proportions de patients dans les états de santé du modèle à différents moments du temps.	Réserve importante Caractère exploratoire des analyses en sous-groupe
<u>Validation externe</u> : Validation externe des extrapolations de la SG et de la SSP.			De façon générale la modélisation semble surestimer la durée de SSP par rapport aux données disponibles et ce pour l'ensemble des traitements comparés. Compte tenu des incohérences entre les résultats de la modélisation pour les analyses en sous-groupes (notamment la SSP supérieure chez les patients au pronostic défavorable et devant être tronquée à 15 ans), celles-ci ne peuvent être considérées qu'à titre exploratoire.	
Identification, mesure et valorisation des résultats de santé				
Source : Essai CheckMate-214, EQ-5D-3L, valorisé par les préférences françaises.			Acceptable	Pas de réserve
Synthèse des données d'utilités			Les modalités de recueil des questionnaires EQ-5D dans l'essai CheckMate-214 sont détaillées.	
Etat de santé	Score d'utilité	Source/justification	Certaines hypothèses concernant la valorisation des EI auraient mérités d'être justifiées mais les principales hypothèses de valorisation ont été explorées en analyse de sensibilité. Le choix retenu en analyse de référence est le plus conservateur.	
Survie pré-progression				
Sans toxicité, quel que soit le traitement reçu	0,749	CheckMate-214 (EQ-5D-3L) deux bras confondus		
Désutilité liée aux EI (appliquée au 1 ^{er} cycle uniquement)	Désutilité spécifique à l'EI x fréquences d'EI spécifique à chaque traitement	Swinburn et al. (valorisation), CheckMate-214 (durée de résolution) + hypothèses		
Désutilité liée au mode d'administration IV (nivolumab + ipilimumab et temsirolimus)	-0,0001 x fréquence d'administration	Matza et al.		

Survie post-progression		
Post-progression, quel que soit le traitement reçu pré-progression	0,687	CheckMate-214 (EQ-5D-3L) deux bras confondus
<i>Analyse de sensibilité :</i> 1- Valeurs issues de CheckMate-214 différenciés pour la SSP entre nivolumab + ipilimumab et les comparateurs (hypothèse d'équivalence à sunitinib) 2- Valeurs communes par état de santé (CheckMate-214 quel que soit le bras) + désutilité liée aux EI estimée dans CheckMate-214, pondérée par la fréquence		
Identification, mesure et valorisation des coûts		
Synthèse des données de coûts		
	Coûts	Sources, hypothèses
Coût d'acquisition hebdomadaire (PPTTC) - traitements L1		
<i>Nivolumab + ipilimumab</i> - induction (toutes les 3 semaines jusqu'à 4 doses) - maintenance (nivolumab jusqu'à progression)	- 825,47€ + 1 240,59€ - 1 559,81€	- Prix revendiqué - Poids moyen des patients français dans CheckMate-214 (79kg) - Traitement jusqu'à progression - Posologie en phase de maintenance : hypothèse 50% à 240mg toutes les 2 semaines et 50% à 480 mg toutes les 4 semaines - Perte de reliquats : 1,06% - poster Cornic et al. 2016
<i>Temsirolimus</i>	612,97€	- Prix : BdM_IT - Poids moyen des patients français dans CheckMate-214 (79kg) - Traitement jusqu'à progression - Perte de reliquats : 1,06% - poster Cornic et al. 2016
<i>Sunitinib</i>	731,61€	- Prix : BdM_IT
<i>Pazopanib</i>	663€	- Traitement jusqu'à progression
Coût d'administration		
Administration par voie intraveineuse	540,31€	- GHM 28Z07Z - ENC 2016 - Répartition public/privé : Maroun et al. 80%/20%

Au regard de la courbe de TTD de nivolumab + ipilimumab, le choix d'un traitement jusqu'à progression pour l'ensemble des traitements évalués (seule information uniforme disponible) est conservateur. Manque de clarté sur la méthode d'estimation des coûts post-progression. Absence de discussion et d'analyse critique de l'étude utilisée pour estimer les coûts de suivi, notamment sur l'absence de distinction entre les coûts de suivi des traitements et les coûts de suivi de la maladie. La source pour estimer les coûts de transport associés aux soins palliatifs n'est pas précisée.	Réserves mineures
--	-------------------

Coût de suivi hebdomadaire des patients				
- Avant progression	556,27€	Maroun et al		
- Après progression	550,94€			
Coûts de gestion des EI				
Nivolumab + ipilimumab	4 495,81€	- Valorisation : Mickisch et al 2010 - Hypothèse		
Temsirolimus	4 567€			
Sunitinib	5 029,94€			
Pazopanib	3 036,79€			
Coûts d'acquisition hebdomadaire (PPTTC) - traitements post-progression (L2+)				
Coût total post nivolumab + ipilimumab	29 399€	Durée de traitement post-progression de 37,4 semaines Appliqué en 1 fois		
Coût total post autres traitements de 1 ^{ère} ligne	32 956€			
Coût de fin de vie	4 810,38€	- Répartition public/privé : 80% / 20% Cf. Maroun et al - Répartition MCO / SSR : 81,5% / 18,5% cf. ATIH - % décès en soins palliatifs : 59,3% Cf. Maroun et al.		
Analyse de l'incertitude				
<u>Choix structurants et hypothèses de modélisation</u> - Horizon temporel : 13 et 17 ans - Taux d'actualisation : 0% ; 2,5% et 6% - Durée de traitement : 96 semaines et 24 mois maximum - Poids moyen des patients - Posologie de nivolumab : proportion de patients traités toutes les 2 ou 4 semaines - Pertes de reliquats - Prix d'ipilimumab et de nivolumab (testés séparément et conjointement) - Extrapolation de la SG : spline 1 knot normal - Extrapolation de la SSP : spline 1 knot normal, Gamma, Weibull - Hypothèse d'équivalence d'efficacité entre sunitinib et pazopanib - Valeurs d'utilité : valeur du bras nivolumab + ipilimumab et désutilité liée aux EI observées dans CheckMate-214 - Traitements ultérieurs : 0% et 74,6% de patients les recevant, répartitions alternatives - Coûts de suivi : étude de micro-costing - Effet traitement relatif : HR fixes <u>Analyses déterministes et probabilistes</u> : paramètres du modèle (caractéristiques de la population simulée, efficacité relative, qualité de vie, coûts et ressources consommées) à partir des bornes supérieures et inférieures (IC95%, calculé à partir d'une distribution adaptée et de la dispersion observée ou ±20%).			Conforme	Pas de réserve

2. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficacité

2.1. Objectif de l'étude d'efficacité

L'objectif de l'évaluation économique proposée est d'évaluer l'efficacité d'Opdivo® (nivolumab) en association à Yervoy® (ipilimumab) dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé de pronostic intermédiaire ou défavorable.

Analyse HAS

L'objectif de l'étude est cohérent avec la demande de remboursement.

2.2. Choix structurants

2.2.1. L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse de référence repose sur une analyse coût-utilité fondée sur la durée de vie ajustée sur la qualité (QALY).

Une analyse complémentaire de type coût-efficacité, reposant sur un critère de résultats exprimés en années de vie gagnées, a été réalisée.

Analyse de la HAS

Le choix d'une analyse principale de type coût-utilité complétée par une analyse coût-efficacité prenant l'année de vie gagnée comme critère de résultat est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

2.2.2. La perspective

La valorisation monétaire des ressources consommées au cours de la prise en charge des patients est réalisée dans une perspective collective. L'analyse de référence intègre les principaux postes de coûts médicaux directs liés à la prise en charge de la pathologie et de ses complications.

Analyse de la HAS

Le guide de la HAS définit la perspective collective comme suffisamment large pour tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par les interventions, que ce soit en termes d'effets de santé ou de financement.

La perspective adoptée est qualifiée de collective sans lien véritable avec cette définition, puisqu'elle n'est justifiée qu'en référence aux coûts inclus dans l'analyse.

Le choix d'une perspective restreinte est acceptable dans le cadre de ce dossier.

2.2.3. L'horizon temporel et l'actualisation

Le modèle repose sur un horizon temporel de 15 ans. Ce choix repose sur :

- L'âge moyen des patients inclus dans l'essai CheckMate-214 qui est de 60,5 ans ;
- Les données disponibles de survie sans progression en 1^{ère} ligne pour sunitinib (maximum 4 ans) ;
- L'horizon temporel choisi en 2^{ème} ligne de traitement du CCR avancé qui était de 10 ans dans l'analyse de référence de l'avis d'efficacité d'Opdivo®.

Tableau 1 : Justification de l'horizon temporel retenu dans l'évaluation de l'efficacité. Source : rapport technique de l'industriel.

SSP maximum de sunitinib en 1 ^{ère} ligne de traitement	HT retenu en 2 ^{ème} ligne	HT minimum à retenir en 1 ^{ère} ligne	HT minimum à retenir pour prendre en compte le gain en SG de l'association nivolumab + ipilimumab vs sunitinib	Analyses de sensibilité
Etude de Bozkurt 2015, et Kubackova 2015 : - Pronostic défavorable : 34 mois - Pronostic intermédiaire : 50 mois	10 ans	14 ans	15 ans	13 ans 17 ans
Etudes françaises tout pronostic (y compris favorable) : - étude Santorin 2017 : 16,4% n'avaient pas progressé à 2 ans - étude Maroun 2017 : 15% n'avaient pas progressé à 36 mois				

Les coûts et les résultats sont actualisés au taux de 4%. Des taux de 0%, 2,5% et 6% sont testés dans le cadre des analyses de sensibilité.

Analyse de la HAS

La HAS recommande de considérer un horizon temporel suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coûts et de résultats attendus.

Le choix d'un horizon temporel de 15 ans est cohérent avec l'âge moyen à l'initiation du traitement et les données disponibles sur la durée de survie sans progression du sunitinib en 1^{ère} ligne chez les patients avec un pronostic intermédiaire ou défavorable.

Le choix de considérer un horizon temporel d'environ 5 ans pour la 1^{ère} ligne de traitement paraît raisonnable : à 5 ans de simulation, moins de 2% de la cohorte sous sunitinib n'a pas progressé.

Le choix de l'horizon temporel est testé en analyse de sensibilité.

Les taux d'actualisation retenus sont conformes au guide HAS.

2.2.4. La population d'analyse

La population de l'analyse médico-économique correspond à celle de l'indication revendiquée soit les patients atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire / défavorables, en 1^{ère} ligne de traitement.

L'indication revendiquée porte à la fois chez les patients avec un pronostic intermédiaire et ceux avec un pronostic défavorable. Les résultats de survie étant différents selon que le patient ait un pronostic intermédiaire ou défavorable et les stratégies thérapeutiques étant également différentes selon le pronostic, l'efficacité est évaluée en distinguant les deux sous-populations dans le cadre d'analyses complémentaires.

Analyse de la HAS

La population d'analyse est conforme à l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée qui ne distingue pas les patients avec un pronostic intermédiaire ou défavorable.

Cependant, la question de distinguer deux sous-populations selon le statut pronostic intermédiaire ou défavorable se pose, compte tenu des éléments suivants :

- 1- des résultats de survie différents sont attendus selon le statut pronostic du patient : les médianes de survie globale sont estimées dans la littérature à 23 mois pour les patients avec un pronostic intermédiaire et à 8 mois pour les patients avec un pronostic défavorable¹.
- 2- les comparateurs sont différents selon le statut pronostic du patient : le temsirolimus est indiqué uniquement chez les patients avec un pronostic défavorable.

1. Les effets relatifs sur la survie de nivolumab + ipilimumab versus sunitinib sont-ils différents selon le pronostic ?

Dans l'essai Checkmate-214, l'effet traitement du nivolumab + ipilimumab versus le sunitinib est significatif en termes de survie sans progression dans le groupe avec un pronostic défavorable (HR=0,57 ; IC95% [0,39 ; 0,85]) ; en revanche l'effet n'est pas significatif dans le groupe avec un pronostic intermédiaire (HR=0,91 ; IC95% [0,73 ; 1,12]). Aucun test d'interaction n'a été réalisé par les auteurs pour permettre d'apprécier si l'effet traitement (significatif dans un groupe et non significatif dans l'autre groupe) sur la survie sans progression varie effectivement entre les deux groupes.

En termes de survie globale, un effet traitement significatif de nivolumab + ipilimumab versus le sunitinib est relevé à la fois dans le groupe avec un pronostic intermédiaire (HR=0,70 ; IC95% [0,55 ; 0,88]), et dans le groupe avec un pronostic défavorable (HR=0,58 ; IC95% [0,41 ; 0,83]). Un test d'interaction montre que l'effet traitement ne varie pas entre les deux groupes ; les tailles d'effet traitement des deux groupes de pronostic ne peuvent pas être considérées comme significativement différentes.

Ainsi, l'effet traitement de nivolumab + ipilimumab versus sunitinib ne varie pas entre les deux sous-groupes de pronostic intermédiaire / défavorable, du moins sur la survie globale, qui constitue l'un des critères de jugement principal de l'essai Checkmate-214 et pour lequel l'analyse globale a été concluante.

¹ Heng DY, Xie W, Regan MM et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013 Feb;14(2):141-8

Cependant :

- Rien ne garantit que l'effet traitement relatif de nivolumab + ipilimumab versus sunitinib ne soit pas différent en termes de survie sans progression ;
- Rien ne garantit que les effets traitement relatif de nivolumab + ipilimumab versus les autres comparateurs pertinents ne soient pas différents en termes de survie sans progression et survie globale ;
- Les patients avec un pronostic intermédiaire ou défavorable ont des profils différents en termes de :
 - > durées de survie qui sont différentes selon le pronostic ;
 - > d'âge : les patients avec un pronostic défavorable sont plus jeunes (64 ans en moyenne versus 66 ans) ;
 - > de sexe : les patients avec un pronostic défavorable sont davantage des femmes (38% versus 28%) ;
 - > d'état général : les patients avec un pronostic défavorable ont un moins bon état général (38% avec un score ECOG 2-3 versus 19%), ayant probablement un impact sur la qualité de vie ;
 - > d'ancienneté du diagnostic : les patients avec un pronostic défavorable ont un diagnostic plus récent (ancienneté du diagnostic en moyenne de 5,8 mois versus 10,8 mois).

2. Les comparateurs doivent-ils être considérés comme différents selon le pronostic ?

L'analyse poolée des patients avec un pronostic intermédiaire et défavorable amène à faire des choix pour la prise en compte des comparateurs : l'industriel prend en compte, dans l'analyse de référence poolée, le temsirolimus qui n'est indiqué que pour les patients avec un pronostic défavorable, soit pour environ 20% de la population d'analyse (analyse critique détaillée dans la section suivante 5.2.5). Les analyses complémentaires réalisées en distinguant le pronostic intermédiaire ou défavorable des patients permettent de quantifier l'impact de ce choix.

Le choix de ne pas distinguer en analyse de référence les pronostics intermédiaires et défavorables se justifie par la façon dont a été construit l'essai Checkmate-214. Cet essai a été stratifié sur le statut pronostic favorable versus intermédiaire/défavorable ; le calcul du nombre de sujet nécessaire pour montrer une différence statistiquement significative n'a pas été réalisé en distinguant le pronostic intermédiaire du pronostic défavorable. Les résultats des analyses en sous-groupes distinguant le pronostic intermédiaire et le pronostic défavorable ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire. Ils ne peuvent donc pas être utilisés de façon fiable dans le cadre de l'analyse de référence pour l'évaluation de l'efficacité.

Le choix d'une analyse poolée en analyse de référence est acceptable pour les deux raisons suivantes : l'analyse de référence repose ainsi sur les données disponibles les plus robustes et les analyses en sous-groupes sont présentées en analyse complémentaire, ce qui permet de quantifier l'impact de ce choix. La frontière d'efficacité n'est pas modifiée quel que soit le pronostic : le comparateur précédent l'association sur la frontière est identique quelle que soit le groupe d'analyse considéré, mais les résultats d'efficacité (la valeur du RDCR et l'incertitude qui l'entoure) varient.

2.2.5. Les stratégies comparées

Les stratégies thérapeutiques prises en compte dans l'évaluation de l'efficacité chez les patients adultes atteints d'un CCR au stade avancé et avec un pronostic intermédiaire / défavorable se fondent sur les recommandations européennes et françaises.

Les dernières recommandations européennes de l'ESMO de 2019² considèrent que l'association nivolumab+ipilimumab constitue le traitement de référence. Selon le pronostic des patients, d'autres traitements sont recommandés en option :

- Chez les patients avec un pronostic intermédiaire :
 - cabozantinib (CABOMETYX®) ;
 - sunitib (SUTENT®);
 - pazopanib (VOTRIENT®);
 - tivozanib (FOTIVDA®);
 - l'association bevacizumab (AVASTIN®) + interféron.
- Chez les patients avec un pronostic défavorable :
 - cabozantinib (CABOMETYX®) ;
 - sunitinib (SUTENT®) ;
 - pazopanib (VOTRIENT®) ;
 - temsirolimus (TORISEL®).

Justification d'exclusion de certains comparateurs :

Le cabozantinib et le tivozanib ne sont pas retenus comme des comparateurs pertinents pour l'évaluation de l'efficacité : leur SMR a été considéré comme insuffisant par la Commission de la Transparence dans ses avis en date du 27/02/2019 et 07/11/2018 respectivement.

L'association bevacizumab+interféron n'a pas été retenue comme un comparateur pertinent car le bevacizumab n'est plus inscrit sur la liste des spécialités remboursés en sus des prestations d'hospitalisation dans cette indication et l'association n'est que peu utilisée en pratique courante.

Tableau 2 : Alternatives thérapeutiques retenues en analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.

Options thérapeutiques	Statut	Taux d'utilisation en pratique courante	Justification	Sous-population concernée	Inclusion
Sunitinib	AMM 19/07/2006	59%	Inclus dans le bras contrôle de l'essai Check-Mate 214	Tous les patients quel que soit le pronostic	Oui
Pazopanib	AMM 14/06/2010	25%	Inclus dans le bras intervention de l'essai COMPARZ	Tous les patients quel que soit le pronostic	Oui
Temsirolimus	AMM 19/11/2007	10%	Inclus dans le bras intervention de l'essai Hudes et al. 2007	Patients avec un pronostic défavorable	Oui
Bevacizumab + interféron	AMM 14/12/2007	<1%	N'est plus inscrit sur la liste des spécialités remboursées en sus des prestations d'hospitalisation dans cette indication	-	Non
Cabozantinib	AMM		N'est plus pris en charge,	-	Non

² Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. Ann Oncol 2014; 25 (Supplement 3): iii49–iii56 12

	07/06/2018		SMR insuffisant dans cette indication (avis CT du 27 février 2019)		
Tivozanib	AMM 24/08/2017	-	SMR insuffisant dans cette indication (avis CT du 7 novembre 2018)	-	Non
Sorafénib	AMM 19/07/2006	2%	N'est pas retenu comme un traitement de référence	-	Non
Interféron alfa-2a	AMM 22/11/1999	-	N'est plus utilisé seul en France	-	Non
Haute dose d'interleukine 2	AMM 15/09/1989	<1%	Peu utilisé en France	-	Non

Au final, les comparateurs retenus dans l'analyse de référence sont les suivants :

- sunitib ;
- pazopanib ;
- temsirolimus.

Le temsirolimus n'est en revanche pas retenu dans le sous-groupe de pronostic intermédiaire.

D'après une analyse de marché sur l'utilisation des traitements systémiques de 1^{ère} ligne dans le carcinome à cellules rénales, le sunitinib est le traitement le plus utilisé quel que soit le pronostic du patient. Chez les patients avec un pronostic défavorable, le temsirolimus est utilisé dans 31% des cas.

Cette étude de marché consistait en une étude transversale, menée auprès d'un échantillon de 70 médecins spécialisés dans la prise en charge du cancer du rein métastatique en France qui initient les prescriptions et assurent le suivi de leurs patients. La période de collecte des données a eu lieu entre le 09/10/2017 et le 17/11/2017 sur l'ensemble des centres participants.

Les objectifs principaux de cette étude étaient d'évaluer la prise en charge des patients atteints d'un cancer du rein métastatique au travers des principaux indicateurs suivants :

- analyse de l'utilisation des différents traitements selon la ligne de traitement.
- mesure de l'utilisation réelle des produits : posologies, durées de traitement.

Tableau 3 : Données d'utilisation des traitements systémiques de 1^{ère} ligne du carcinome à cellules rénales. Source : document de réponse aux questions techniques.

	Sunitinib	Pazopanib	Temsirolimus	Autres	Total
Pronostic défavorable	47%	16%	31%	6%	100%
Pronostic intermédiaire	64%	29%	2%	5%	100%

Analyse de la HAS

La méthode de sélection des comparateurs est clairement présentée. L'exclusion de certains comparateurs est justifiée (AMM, niveau de SMR, faible utilisation).

En revanche, le maintien de temsirolimus dans l'analyse relative à toute la population d'analyse (pronostic intermédiaire et défavorable) alors qu'il n'est indiqué que chez les patients avec un pronostic défavorable, n'est pas discuté par l'industriel. D'autant plus, que toutes les recommandations françaises et européennes, sur lesquelles s'appuie l'industriel, distinguent les traitements selon le pronostic intermédiaire ou défavorable du patient.

La population d'analyse est constituée d'après les sources de plus de 70% de patients avec un pronostic intermédiaire :

- d'après l'étude de marché française³ : 72% des patients ont un pronostic intermédiaire et 28% un pronostic défavorable ;
- dans l'essai Checkmate-214 : 79% des patients ont un pronostic intermédiaire et 21% un pronostic défavorable.

Ainsi, en ne distinguant pas la population d'analyse selon le pronostic, l'industriel doit faire l'hypothèse qu'entre 72% et 79% de la population d'analyse peut recevoir un traitement qui ne lui est pas indiqué. Les implications méthodologiques (inclusion d'un comparateur non interchangeable pour la majorité de la population d'analyse) ne sont pas discutées.

L'impact de ce choix, qui découle de la mise en œuvre d'une analyse de référence poolée, est quantifié par les analyses complémentaires en sous-groupes. Au final, l'inclusion ou non d'un comparateur spécifique à un sous-groupe ne modifie pas les conclusions en termes d'efficacité puisque le temsirolimus n'apparaît jamais sur la frontière d'efficacité, que ce soit dans l'analyse de référence poolée ou dans l'analyse en sous-groupe chez les patients avec un pronostic défavorable.

2.3. Modélisation

2.3.1. Population simulée

Description de la population simulée

La population simulée correspond aux patients inclus dans l'essai de phase III Checkmate-214, à savoir les patients adultes atteints d'un CCR avancé de pronostic intermédiaire ou défavorable.

1 096 patients ont été inclus dans l'essai Checkmate-214, dont 81 patients français, soit 7,4% (dans 9 centres). Ces patients avaient un pronostic favorable, intermédiaire ou défavorable.

Les patients éligibles pour inclusion dans cette étude étaient des patients âgés de 18 ans et plus avec :

- Carcinome rénal à cellules claires avancé (non éligible à une chirurgie curative ou à une radiothérapie) ou métastatique (stade IV) confirmé histologiquement ;
- Absence d'antécédent de traitement pour le CCR ;
- Score de Karnofsky $\geq 70\%$;
- Patients présentant un risque favorable, intermédiaire ou défavorable. Les patients devaient être catégorisés en « favorable » ou « intermédiaire / défavorable ». Pour appartenir à cette dernière catégorie, au moins 1 des facteurs pronostics IMDC suivant devait être observé :
 - Score de Karnofsky = 70% ;
 - Moins d'un an entre le diagnostic et la randomisation ;
 - Niveau d'hémoglobine inférieur à la limite normale inférieure (LLN) ;
 - Niveau de calcémie corrigée supérieur à 10 mg/dl ;

³ Société A+A. Rapport d'étude pour BMS. Cancer du rein métastatique, 2018

- Nombre absolu de neutrophiles supérieur à la limite normale supérieure (ULN) ;
- Nombre de plaquettes supérieur à l'ULN.

L'essai Checkmate-214 étant stratifié et randomisé sur le groupe pronostic favorable versus intermédiaire/défavorable, les caractéristiques des patients ayant un pronostic intermédiaire ou défavorable et les résultats associés sont pris en compte pour la modélisation économique.

L'âge médian des patients inclus dans l'essai Checkmate-214 avec un pronostic intermédiaire/défavorable était de 61 ans, entre 72% et 75% étaient des hommes. 70% ont une ancienneté de la maladie de moins d'1 an.

Analyse de la représentativité de la population simulée

Les caractéristiques des patients de l'essai Checkmate-214 ont été comparées à deux études rétrospectives françaises :

- l'étude de SANTORIN (2017) est une étude multicentrique, observationnelle de cohorte ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance en conditions réelles d'utilisation du sunitinib en 1^{ère} ligne de traitement du CCR métastatique, sans distinction du groupe pronostic ;
- l'étude de Maroun et al (2017) est une analyse de cohorte rétrospective à partir du SNIIRAM Ile de France ayant pour objectif de décrire la prise en charge des patients atteints d'un CCR métastatique, sans distinction du groupe pronostic.

Les patients inclus dans l'essai Checkmate-214 étaient plus jeunes que les patients des deux études françaises. Les autres caractéristiques sont relativement proches des caractéristiques des patients français.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients inclus dans l'essai CheckMate-214. Source : rapport technique de l'industriel.

	CheckMate-214 Pronostic intermédiaire/défavorable		SANTORIN (2017) Tout pronostic	Maroun (2017) Tout pronostic
	Nivolumab + ipilimumab N=425	Sunitinib N=422	Sunitinib N=302	N=327
Age moyen	60,9	60,1	65	65
Genre (% hommes)	73,9	71,3	73	77
Indice de Karnofsky				
100	39,1%	36%	46,1%	
80-90	48,3%	51,9%	40,3%	
≤70	12,7%	12%	13,6%	
Patients ayant bénéficié d'une néphrectomie	80,2%	75,6%	85%	
Site métastatique les plus fréquents				
Poumons	69,2%	70,1%	66%	57%
Ganglion lymphatique	44,7%	51,2%	16%	50%
Rein	27,1%	25,8%		
Foie	20,7%	21,1%	16%	30%
Os	22,6%	23%	28%	46%
Nombre de sites métastatiques				
1	21,2%	19,9%		32
2	31,8%	33,4%		21
≥3	47,1%	46,4%		47

Tableau 5 : Caractéristiques des patients simulés dans l'analyse de référence poolée et les analyses complémentaires par sous-groupe de pronostic. Source : à partir du rapport technique de l'industriel.

Paramètres	Valeur prise dans le modèle à l'initiation	Source
Cohorte avec un pronostic intermédiaire / défavorable		
Age moyen	60,5	CheckMate-214
% hommes	72,6%	CheckMate-214
Poids moyen	79 kg (stde = 3,05)	CheckMate-214 patients français
Cohorte avec un pronostic intermédiaire		
Age moyen	61	CheckMate-214
% hommes	73%	CheckMate-214
Poids moyen	80 kg (stde = 16,73)	CheckMate-214 patients français
Cohorte avec un pronostic défavorable		
Age moyen	60	CheckMate-214
% hommes	70%	CheckMate-214
Poids moyen	74,2 kg (stde = 18,56)	CheckMate-214 patients français

Analyse de la HAS

A partir des caractéristiques disponibles dans les études rapportées par l'industriel, la représentativité de la population simulée, par rapport aux patients français traités en vie réelle, semble acceptable : seul l'âge semble moins élevé dans l'essai clinique par rapport à la population française (61 ans versus 65 ans). Cet élément est également reporté dans l'étude française de marché fournie par l'industriel dans laquelle les patients traités par un traitement de 1^{ère} ligne ont en moyenne 65 ans.

Cependant, il n'y a pas de différence significative de l'effet traitement de nivolumab + ipilimumab versus sunitinib en fonction de l'âge sur la survie sans progression.

Par ailleurs, les patients inclus dans l'essai CheckMate-214 ont été sélectionnés sur leur état de santé général (score de Karnofsky $\geq 70\%$). Les résultats d'efficacité estimés ne seront pas transposables à des patients ayant un état de santé dégradé ; sachant que ce score n'est pas rapporté chez les patients avec un pronostic intermédiaire/défavorable traités en vie réelle.

2.3.2. Structure du modèle

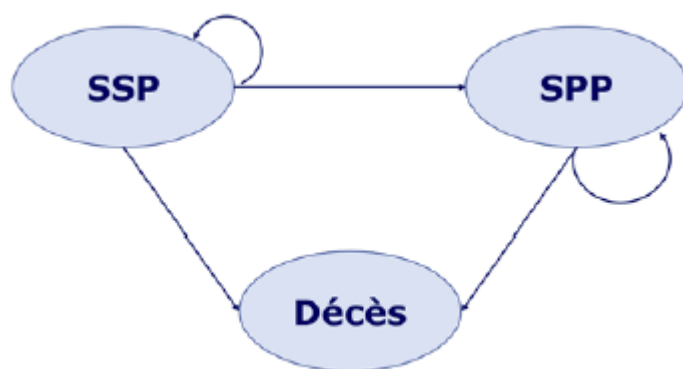
► Type de modèle et états modélisés

Type de modèle

Le modèle est un modèle de cohorte de type « aire sous la courbe » (*partitioned survival model*) à 3 états de santé.

États du modèle

Trois états de santé distincts et mutuellement exclusifs sont définis : « survie sans progression », « progression » et « décès ».

Figure 1 : Structure du modèle. Source : rapport technique de l'industriel.

Les patients entrent dans le modèle au moment de l'initiation du traitement (nivolumab + ipilimumab ou ses comparateurs) dans l'état « survie sans progression » et ils y restent jusqu'à ce que la maladie progresse (critère RECIST 1.1) ou qu'ils décèdent. La survie globale et la survie sans progression correspondent aux co-critères principaux de l'essai CheckMate-214.

► Événements intercurrents du modèle

Événements indésirables.

Les événements indésirables pris en compte sont :

- les événements tous grades confondus et toutes causes, survenus au cours de l'essai CheckMate-214 dans au moins un des deux bras (nivolumab + ipilimumab ou sunitinib) avec une fréquence supérieure ou égale à 20% ;
- des coefficients d'ajustements spécifiques à chaque traitement et en fonction des grades des EI, sont appliqués afin de rendre compte des profils de tolérance.

Arrêts de traitement

Le traitement est poursuivi jusqu'à progression de la maladie.

Principales hypothèses simplificatrices

- a) Le traitement par nivolumab + ipilimumab ou par les comparateurs est pris jusqu'à progression, puis arrêté ensuite.
- b) Les conséquences des événements indésirables (coûts de traitement et désutilités) sont appliquées une seule fois au 1^{er} cycle du modèle, considérant que plus de 90% des EI ont été rapportés lors de la 1^{ère} année de suivi de l'essai CheckMate-214.

Analyse de la HAS

Type de modèle

Le choix d'un modèle multi états de type aire sous la courbe est adapté.

Description des états du modèle

Les états du modèle sont correctement définis et ils sont cohérents avec l'histoire naturelle de la maladie et les critères d'évaluation de l'étude CheckMate-214 (survie globale, survie sans progression et taux de réponse objective au traitement en co-critères principaux).

Arrêts de traitement

L'hypothèse d'une prise de traitement jusqu'à progression de la maladie peut être discutée ; le RCP de nivolumab précisant que « le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement ».

Ainsi, les arrêts de traitement autres que ceux liés à la progression ne sont pas pris en compte : la durée de traitement est considérée comme équivalente à la durée de survie sans progression ; alors que des arrêts de traitement, en particulier liés à la toxicité, peuvent survenir avant la progression ou le décès.

2.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

La durée de simulation correspond à l'horizon temporel. Elle est fixée à 15 ans dans l'analyse de référence.

En analyse de sensibilité, des durées de simulation plus courtes (13 et 17 ans) sont testées.

Durée des cycles du modèle

La durée d'un cycle dans le modèle est d'une semaine, permettant de considérer les fréquences d'administration des différents traitements pris en compte. Une correction de demi-cycle est appliquée.

Hypothèses d'extrapolation des données disponibles

Courbes de survie pour le sunitinib

Les données de survie observées dans l'essai CheckMate-214 pour le bras sunitinib (courbes de Kaplan-Meier, suivi médian de 25,2 mois) ont été extrapolées en faisant l'hypothèse qu'elles suivent une distribution statistique théorique, permettant leur extrapolation au-delà de la période de suivi.

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

13 modèles paramétriques ont été testés pour la survie globale et la survie sans progression de sunitinib.

La sélection du modèle d'extrapolation le plus approprié se fonde sur :

- Les critères d'information d'Akaike (AIC) et bayésien (BIC), en privilégiant les valeurs minimum.
- La comparaison entre le gain marginal pré-extrapolation et le gain marginal sur la période d'extrapolation ; le gain marginal étant calculé comme le rapport entre la différence relative en survie et le nombre de mois de la période d'observation. Le gain durant la phase d'extrapolation ne peut pas être supérieur à celui observé pré-extrapolation (cf. Tremblay et al).
- La plausibilité clinique des extrapolations de la SSP à partir d'une validation externe sur deux études:
 - Une étude rétrospective rapportant des données de survie à long terme pour 86 patients traités par sunitinib en 1^{ère} ligne ayant eu une néphrectomie et récidivant (Bozkurt et al, Turquie, 2015) ;
 - Une étude rétrospective de 495 patients traités pour un CCR métastatique par sunitinib en 1^{ère} ligne (Kubackova et al, République Tchèque, 2015).

La plausibilité clinique des extrapolations n'a pas pu être évaluée à partir de sources externes pour la survie globale ; les deux seules études identifiées étant trop anciennes et ne prenant pas en

compte les évolutions de prise en charge en 2^{ème} ligne ayant un impact sur la survie globale (arrivée de nivolumab et cabozantinib).

Courbes de survie pour les autres comparateurs

L'extrapolation des courbes de survie des autres comparateurs est réalisée en appliquant un effet traitement relatif à partir des courbes de survie extrapolées pour le sunitinib.

L'hypothèse de proportionnalité des risques est testée pour chacun des comparateurs versus le sunitinib, à partir de l'inspection des courbes du logarithme de risque cumulé, du test de Grambsch et Therneau et du test de proportionnalité de Wald (si p-value <0.10, HPR rejetée).

L'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas vérifiée pour :

- L'association nivolumab + ipilimumab versus sunitinib pour la SSP ;
- Temsirolimus versus interféron et temsirolimus + interféron versus interféron pour la SSP et la SG.

Au regard des courbes de logarithme du risque cumulé, cette hypothèse est questionnable pour :

- Nivolumab + ipilimumab versus sunitinib sur la SG ;
- Interféron versus sunitinib pour la SG ;
- Pazopanib versus sunitinib pour la SSP et la SG ;
- Pazopanib versus temsirolimus pour la SSP et la SG ;
- Pazopanib versus sunitinib pour la SG.

Dans ce contexte de vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques avec des résultats différents en fonction du comparateur, une méthode homogène a été mise en œuvre en estimant des effets traitements associés à chaque comparateur versus le sunitinib variant au cours du temps, à partir de la méthode des polynômes fractionnaires.

Une méta-analyse en réseau a été réalisée pour chaque population :

- Patients avec un pronostic intermédiaire / défavorable ;
- Patients avec un pronostic intermédiaire ;
- Patients avec un pronostic défavorable.

Analyse de la HAS

La durée de simulation

Une durée de simulation de 15 ans est adaptée.

La durée des cycles

La durée des cycles (1 semaine) est cohérente au regard des traitements étudiés.

Les méthodes d'extrapolation

L'ajustement et l'extrapolation des courbes de SSP et SG de sunitinib observées dans l'essai Checkmate-214 par un modèle paramétrique est conforme méthodologiquement. La démarche pour sélectionner le modèle le plus approprié est clairement présentée.

L'hypothèse de proportionnalité des risques est testée pour chaque comparateur, pour la SSP et la SG ; les résultats de ces tests sont présentés dans le rapport de la méta-analyse et ses annexes.

2.3.4. Estimation de la proportion de patients dans les états du modèle

Les proportions de patients dans chacun des trois états modélisés, à chaque instant de la simulation, sont estimées à partir des aires sous les courbes de survie sans progression et de survie globale.

- La proportion de patients dans l'état « sans progression » (% SP) est estimée directement par la méthode de l'aire sous la courbe. La courbe de survie sans progression est estimée par ajustement de la courbe de Kaplan-Meier de sunitinib (données individuelles observées dans l'essai CheckMate-214) et extrapolation selon la méthode décrite ci-avant. Les courbes de survie sans progression des autres traitements sont obtenues par l'application d'effets traitement relatifs estimés via une méta-analyse en réseau.
- La proportion de patients vivants (% vivants) est estimée directement par la méthode de l'aire sous la courbe. La courbe de survie globale est estimée par ajustement de la courbe de Kaplan-Meier de sunitinib (données individuelles observées dans l'essai CheckMate-214) et extrapolation selon la méthode décrite ci-avant. Les courbes de survie sans progression des autres traitements sont obtenues par l'application d'effets traitement relatifs estimés via une méta-analyse en réseau.
- La proportion de patients dans l'état « post progression » (% PP) est estimée indirectement à partir de la courbe de survie sans progression et de la courbe de survie globale.

$$\% \text{ PP} = \% \text{ vivant} - \% \text{ SP}$$
- La proportion de patients dans l'état de santé « décès » est estimée à partir du calcul de l'aire sous la courbe de survie globale (% Décès = 1 - %vivants).

► Sources de données

Essai CheckMate-214

L'essai thérapeutique CheckMate-214 est une étude de phase III multicentrique ayant inclus 1 096 patients, dont 7,4% de patients français (n=81) dans 9 centres investigateurs. Les principales caractéristiques et les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6 : Caractéristiques et résultats de l'essai CheckMate 214. Source : rapport technique de l'industriel.

Méthodologie	
Population d'étude	Patients adultes atteints de carcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique non prétraité
Schéma expérimental	Étude clinique de supériorité multicentrique de phase III, randomisée, en ouvert comparant l'association nivolumab + ipilimumab au traitement de référence de 1 ^{ère} ligne, le sunitinib, Randomisation stratifiée selon le score de pronostic IMDC (0 (favorable) vs 1-2 (intermédiaire) vs 3-6 (défavorable)) et selon la région géographique
Critère de jugement principal	Chez les patients atteints de CCR métastatique de pronostic intermédiaire/défavorable (score IMDC ≥ 1) : - Comparer la survie globale (SG) obtenue sous traitement par nivolumab + ipilimumab vs sunitinib. - Décrire le taux de réponse objective obtenu sous traitement par nivolumab + ipilimumab et avec sunitinib sur la base de l'évaluation d'un comité indépendant (IRRC).

	- Comparer la survie sans progression (SSP) obtenue sous traitement par nivolumab + ipilimumab vs sunitinib sur la base de l'évaluation d'un comité indépendant (IRRC).		
Résultats - Analyse principale			
Résultat sur la SG Population intermédiaire et défavorable		Nivolumab + ipilimumab	Sunitinib
	N	425	422
	Nombre de décès, n (%)	140 (32,9)	188 (44,5)
	HR [IC _{99,8}] P	0,63 [0,44 ; 0,89] <0,0001	
	Médiane de survie globale (mois) [IC ₉₅]	NA [28,16 ; NA]	25,95 [22,08 ; NA]
	Taux de survie globale à 6 mois (%) [IC ₉₅]	89,5 [86,1 ; 92,1]	86,2 [82,4 ; 89,1]
	Taux de survie globale à 1 an (%) [IC ₉₅]	80,1 [75,9 ; 83,6]	72,1 [67,4 ; 76,2]
	Nombre de patients censurés, n (%) Toujours sous traitement, dont : sans progression avec progression En cours de suivi Sortis d'étude, dont : perdu de vue retrait de consentement autre	285 (67,1) 103 (24,2) 77 (18,1) 26 (6,1) 166 (39,1) 16 (3,8) 3 (0,7) 10 (2,4) 3 (0,7)	234 (55,5) 57 (13,5) 43 (10,2) 14 (3,3) 148 (35,1) 29 (6,9) 9 (2,1) 17 (4,0) 3 (0,7)
Résultat sur la SSP Population intermédiaire et défavorable		Définition primaire de la SSP	
		Nivolumab + ipilimumab	Sunitinib
	N	425	422
	Nombre d'événements, n (%)	228 (53,6)	228 (54,0)
	HR [IC _{99,1}] P	0,82 [0,64 ; 1,05] 0,0331	
	Taux de survie sans progression à 12 mois (%) [IC ₉₅]	49,6 [44,4 ; 54,6]	42,6 [37,0 ; 48,0]
	Médiane de survie sans progression (mois) [IC ₉₅]	11,56 [8,71 ; 15,51]	8,38 [7,03 ; 10,81]
	Nombre de patients censurés, n (%) N'ayant pas d'évaluation de la tumeur à l'initiation N'ayant pas d'évaluation de la tumeur après l'initiation Ayant reçu un autre traitement anticancéreux Toujours sous traitement En cours de suivi Sortie d'étude	197 (46,4) 2 (0,5) 8 (1,9) 63 (14,8) 79 (18,6) 42 (9,9) 3 (0,7)	194 (46,0) 7 (1,7) 15 (3,6) 113 (26,8) 42 (10,0) 16 (3,8) 1 (0,2)

Méta-analyse en réseau

Pour estimer et modéliser l'efficacité relative en termes de SSP et SG comparativement aux autres traitements, les auteurs ont réalisé une comparaison indirecte via une méta-analyse en réseau (MAR).

L'objectif de cette MAR était d'estimer l'effet relatif de l'association nivolumab+ipilimumab comparativement aux interventions concurrentes (sunitinib, pazopanib, temsirolimus) en termes de survie sans progression et de survie globale, chez les patients atteints d'un CCR avancé ou métastatique, avec un pronostic intermédiaire ou défavorable.

Trois méta-analyses ont été menées dans les populations suivantes :

- Chez les patients avec un pronostic intermédiaire ou défavorable (population de l'indication) ;
- Chez les patients avec un pronostic intermédiaire ;
- Chez les patients avec un pronostic défavorable.

Une revue systématique de la littérature a été conduite pour identifier les essais cliniques randomisés qui évaluaient l'efficacité de nivolumab + ipilimumab et de ses comparateurs dans les 3 populations.

La principale source d'hétérogénéité entre les études porte sur les scores pronostics. D'une part, certains essais ont inclus des patients avec un pronostic favorable ce qui va amener à surestimer la SSP et la SG, et d'autre part les répartitions des patients avec un pronostic intermédiaire ou défavorable sont différents d'un essai à l'autre.

L'autre source d'hétérogénéité provient, pour les essais anciens, de l'indisponibilité de certaines thérapies sur les lignes ultérieures (telles que les immunothérapies) qui ont un impact sur la survie globale.

Tableau 7 : Caractéristiques des principaux essais cliniques retenus pour la comparaison indirecte. Source : annexes rapport technique industriel.

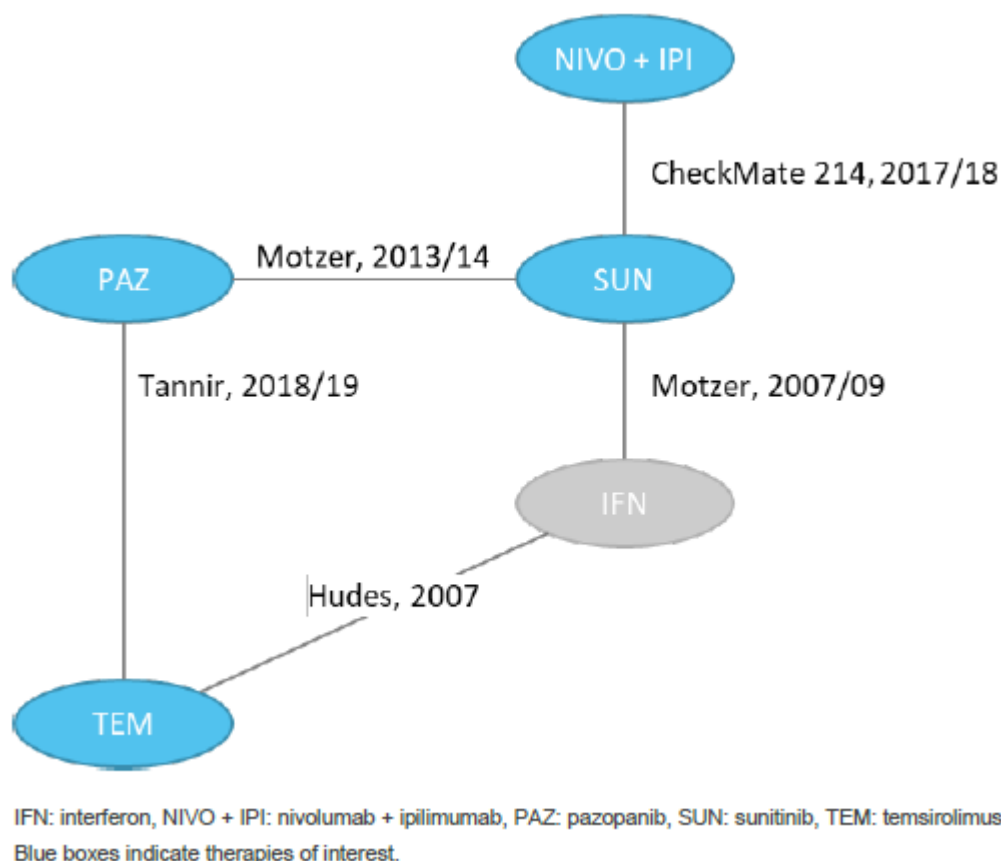
	Escudier 2017 (Check-Mate 214)	Motzer 2013	Motzer 2007	Tannir 2018	Hudes 2007
Population	Patients atteints d'un CCR avancé ou métastatique, avec pronostic intermédiaire ou défavorable	Patients atteints d'un CCR avancé ou métastatique	Patients atteints d'un CCR avancé ou métastatique	Patients atteints d'un CCR avancé ou métastatique, avec pronostic intermédiaire ou défavorable	Patients atteints d'un CCR avancé ou métastatique, avec pronostic intermédiaire ou défavorable
Design de l'essai	Etude de phase III randomisée, multicentrique	Etude de phase III randomisée, multicentrique	Etude de phase III, multicentrique randomisée	Etude de phase II randomisée	Etude de phase III randomisée, multicentrique
Comparateurs	- Sunitinib - Nivolumab + ipilimumab	- Sunitinib - Pazopanib	- Interféron - Sunitinib	- Temsirolimus - Pazopanib	- Interféron - Temsirolimus / Interféron
% score pronostic	Sunitinib : - 21% défavorable - 79% intermédiaire Nivolumab + Ipilimumab : - 21% défavorable - 79% intermédiaire	Sunitinib : - 10% défavorable - 62% intermédiaire - 29% favorable Pazopanib : - 12% défavorable - 60% intermédiaire - 28% favorable	Interféron: - 7% défavorable - 59% intermédiaire, - 34% favorable Sunitinib : - 6% défavorable - 56% intermédiaire - 38% favorable	Temsirolimus : - 69% défavorable - 31% intermédiaire Pazopanib: - 76% défavorable - 24% intermédiaire	Interféron : - 76% défavorable - 24% intermédiaire Temsirolimus: - 69% défavorable - 31% intermédiaire
Médiane de suivi	25,2 mois				
Age, en médiane	61 ans	59 ans	60 ans	60 ans	59 ans
SSP	HR=0,82 [0,64 ; 1,05] N+I vs sunitinib	HR=0,98 [0,80 ; 1,19] pazopanib vs sunitinib	HR=0,40 [0,26 ; 0,63] sunitinib vs interféron	HR=0,70 [0,43 ; 1,14] pazopanib vs temsirolimus	HR=0,68 [0,55 ; 0,83] temsirolimus vs interféron
SG	HR=0,63 [0,44 ; 0,89] N+I vs sunitinib	HR=0,89 [0,70 ; 1,14] pazopanib vs sunitinib	HR=0,77 [0,55 ; 1,08] sunitinib vs interféron	HR=0,86 [0,51 ; 1,43] pazopanib vs temsirolimus	HR=0,73 [0,58 ; 0,92] temsirolimus vs interféron

- **Méta-analyse menée dans la population totale : chez les patients avec un pronostic intermédiaire ou défavorable**

Le réseau retenu pour l'analyse de référence sur la population totale (pronostic intermédiaire et défavorable) est composé de 4 essais qui rapportaient des données de SSP.

Le sunitinib est choisi comme le traitement de référence dans le réseau. Les effets traitements relatifs de nivolumab + ipilimumab, pazopanib et temsirolimus sont estimés dans la méta-analyse versus le sunitinib.

Figure 2 : Réseau de la méta-analyse retenue en analyse de référence pour la SSP et la SG. Source : rapport technique de l'industriel.



L'essai Motzer et al 2013 est conservé dans le réseau en analyse de référence pour estimer l'effet traitement relatif sur la SG ; les HR pour la SG étant disponibles de façon séparée chez les patients avec un pronostic intermédiaire et chez les patients avec un pronostic défavorable (les deux HR sont agrégés pour l'analyse de référence). En analyse de sensibilité, cet essai est retiré du réseau pour estimer l'effet relatif sur la SG.

En revanche, le HR pour la SSP est disponible uniquement chez les patients avec un pronostic intermédiaire. Cet essai Motzer 2013 est donc retiré du réseau en analyse de référence pour estimer l'effet traitement relatif sur la SSP ; il est pris en compte dans le cadre d'une analyse de sensibilité.

- **Méta-analyse menée dans les sous-groupes**

La réalisation de méta-analyses dans les sous-groupes de patients avec un pronostic intermédiaire ou défavorable se heurte à la disponibilité des données, notamment des courbes de Kaplan Meier pour la SSP et la SG distinguant le score pronostic des patients. Certains essais reportent les HR pour la SSP et la SG par sous-groupe mais pas de façon homogène entre les essais. L'essai

CheckMate 214 est le seul essai qui fournit les courbes de survie de SSP et de SG spécifiquement pour les deux sous-groupes de patients.

Tableau 8 : Disponibilité des données d'efficacité dans les essais retenus pour la méta-analyse.
Source : rapport technique de l'industriel.

Paramètres	Comparateurs	Disponibilité KM par sous-groupe	Disponibilité HR par sous-groupe
Escudier 2017 (CheckMate 214)	Nivolumab + ipilimumab vs Sunitinib	PFS : oui OS : oui	SSP intermédiaire : 0,91 [0,73 ; 1,12] SSP défavorable : 0,57 [0,39 ; 0,85] OS intermédiaire : 0,70 [0,55 ; 0,88] OS défavorable : 0,58 [0,41 ; 0,83]
Hudes 2007	Temsirolimus/interféron vs Interféron	PFS : non OS : non	SSP : non OS : non
Tannir 2019	Pazopanib vs Temsirolimus	PFS : non OS : non	SSP intermédiaire : 0,38 SSP défavorable : 1,21 OS : non
Motzer 2007	Sunitinib vs Interféron	PFS : non OS : non	SSP intermédiaire : 0,39 SSP défavorable : 0,53 OS intermédiaire : 0,79 OS défavorable : 0,66
Motzer 2013	Pazopanib vs Sunitinib	PFS : non OS : non	SSP intermédiaire : 0,98 SSP défavorable : non OS intermédiaire : 0,90 OS défavorable : 0,85

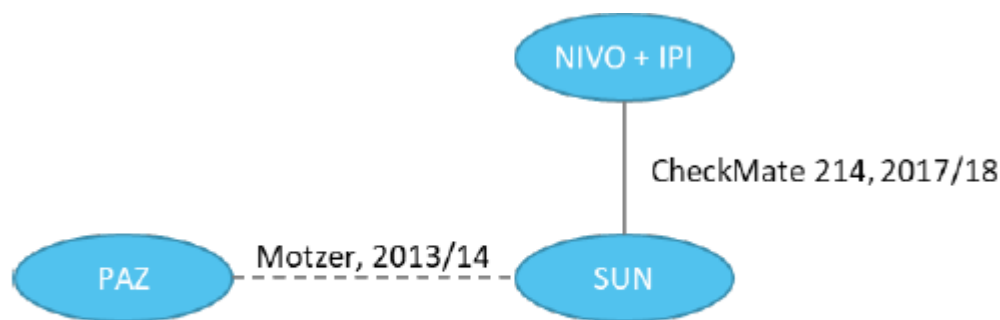
En l'absence des courbes de Kaplan-Meier de SSP et de SG pronostique pour chaque sous-groupe, des hypothèses doivent être posées pour modéliser l'évolution des HR au cours du temps par sous-groupe.

Pour appliquer une méthode homogène à celle de l'analyse de référence et modéliser des HR variant au cours du temps, l'hypothèse suivante est posée : l'évolution des HR dans chaque sous-groupe suit la même dynamique que celle observée dans la population totale mais avec une ordonnée à l'origine différente pour chaque sous-groupe pronostique. Un facteur d'ajustement constant dans le temps est estimé, permettant de prendre en compte un effet de traitement additionnel spécifique au sous-groupe.

Lorsque seul le HR est disponible dans le sous-groupe, le facteur d'ajustement consiste en la prise en compte de la différence des HR du traitement versus sunitinib estimés dans le sous-groupe versus celui de la population totale. En l'absence de courbes de KM et de HR dans le sous-groupe, il est supposé qu'il n'y a pas d'effet additionnel associé au sous-groupe.

Le réseau retenu pour l'analyse en sous-groupe chez les patients avec un pronostic intermédiaire est composé de 3 essais qui rapportaient des données de SSP et de SG. Le temsirolimus n'est pas pris en compte dans la méta-analyse réalisée chez les patients à pronostic intermédiaire puisque ce traitement est indiqué chez les patients à pronostic défavorable.

Figure 3 : Réseau de la méta-analyse retenue dans le sous-groupe du pronostic intermédiaire pour la SSP et la SG. Source : Annexes - rapport technique de l'industriel.



NIVO + IPI: nivolumab + ipilimumab, PAZ: pazopanib, SUN: sunitinib

Blue boxes indicate therapies of interest, dashed lines indicate only HRs are available.

Tableau 9 : Facteurs d'ajustement du sous-groupe intermédiaire pour sunitinib et nivolumab + ipilimumab, estimés à partir des courbes de survie observées dans l'essai CheckMate 214. Source : annexe du rapport technique de l'industriel.

	Ln(HR _{int vs. int+poor})		Subgroup adjustment factor	
	SUN	NIV+IPI	SUN	NIV+IPI*
PFS	-0.14	-0.04	-0.14	0.10
OS	-0.21	-0.20	-0.21	0.02

Tableau 10 : Facteurs d'ajustement du sous-groupe intermédiaire pour pazopanib. Source : annexe du rapport technique de l'industriel.

	HR _{int}	HR _{int+poor}	Subgroup adjustment factor
	PAZ vs SUN	PAZ vs SUN	PAZ*
PFS	NR	0.98	0
OS	0.90	0.89	0.01

* Relative to sunitinib

Le réseau retenu pour l'analyse en sous-groupe chez les patients avec un pronostic défavorable est différent pour la SSP et la SG. Les données dans les essais inclus dans le réseau ne fournissent pas tous les HR pour la SSP et la SG. L'essai Tannir 2018 fournit uniquement le HR de temsirolimus versus pazopanib pour la SSP, et l'essai Motzer 2013 fournit uniquement le HR de pazopanib versus sunitinib pour la SG.

Figure 4 : Réseau de la méta-analyse retenue dans le sous-groupe du pronostic défavorable pour la SSP. Source : Annexes - rapport technique de l'industriel.

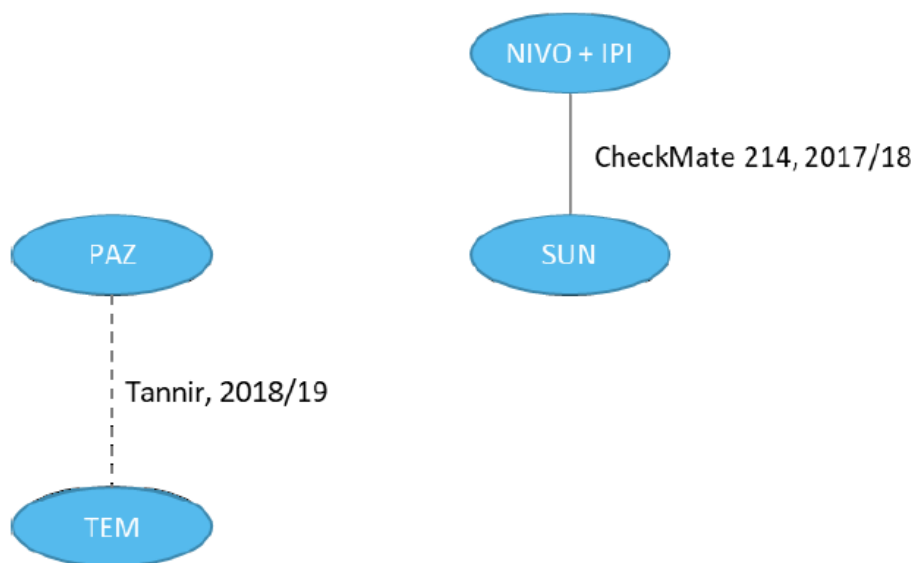
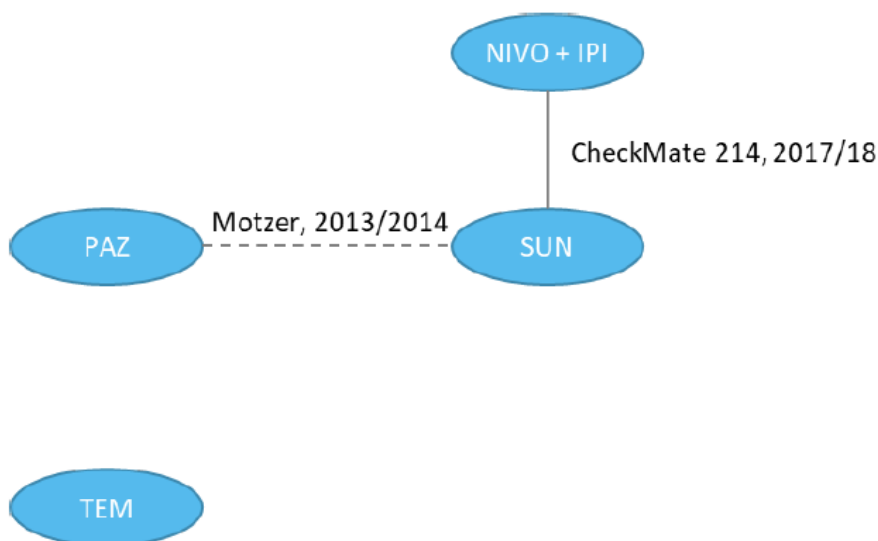


Figure 5 : Réseau de la méta-analyse retenue dans le sous-groupe du pronostic défavorable pour la SG. Source : Annexes - rapport technique de l'industriel.



NIVO + IPI: nivolumab + ipilimumab, PAZ: pazopanib, SUN: sunitinib, TEM: temsirolimus
Blue boxes indicate therapies of interest, dashed lines indicate only HRs are available.

Tableau 11 : Facteurs d'ajustement du sous-groupe défavorable pour sunitinib et nivolumab + ipilimumab, estimés à partir des courbes de survie observées dans l'essai CheckMate 214. Source : annexe du rapport de l'industriel.

	Ln(HR _{poor vs. int+poor})		Subgroup adjustment factor	
	SUN	NIV+IPI	SUN	NIV+IPI*
PFS	0.57	0.15	0.57	-0.42
OS	0.77	0.62	0.77	-0.15

* Relative to sunitinib

Tableau 12 : Facteurs d'ajustement du sous-groupe défavorable pour pazopanib et temsirolimus. Source : annexe du rapport de l'industriel.

	HR _{poor}		HR _{int+poor}		Subgroup adjustment factor	
	PAZ vs SUN	TEM vs PAZ	PAZ vs SUN	TEM vs PAZ	PAZ*	TEM*
PFS	NR	1/1.21	0.98	1/0.70	0	-0.55
OS	0.85	NR	0.89	0.86	-0.05	0

* Relative to sunitinib

Analyse HAS

La méta-analyse présente des limites du fait de l'hétérogénéité des populations des essais inclus dans le réseau. Les essais Motzer 2007 et Motzer 2013 ne correspondent pas totalement à l'indication concernée dans le présent dossier puisque qu'une part importante de patients (entre 29 et 34%) inclus dans ces essais a un pronostic favorable.

Par ailleurs, la comparabilité des bras sunitinib pour les 3 essais intégrant ce comparateur n'a pas été discutée. Les populations incluses étant différentes, il est probable que des différences soient notées sur les résultats de SSP et SG du bras sunitinib dans les 3 essais concernés.

Très peu de données étaient disponibles pour réaliser les méta-analyses dans les sous-groupes. Des hypothèses sur la variation dans le temps des HR par sous-groupe sont posées en l'absence des courbes de KM spécifiques à chaque sous-groupe pour chaque comparateur et des facteurs d'ajustement sont estimés pour prendre en compte un effet de traitement additionnel spécifique à chaque sous-groupe. Ces facteurs d'ajustement ont un impact très important sur les résultats d'efficacité.

► Estimation des courbes de survie de sunitinib

L'estimation des courbes de survie de sunitinib se fonde sur un ajustement des courbes de Kaplan Meier observées dans l'essai CheckMate-214 et sur une extrapolation au-delà de la durée de suivi de l'essai.

Treize distributions ont été testées, dont sept distributions classiques (Log-logistic, Log-normale, Gamma, Gamma généralisée, Gompertz, Weibull, Exponentielle) et six distributions de type spline

(Spline à 1 nœuds – normal, Spline à 1 nœuds – odds, Spline à 1 nœuds – hazard, Spline à 2 nœuds – normal, Spline à 2 nœuds – odds, Spline à 2 nœuds – hazard).

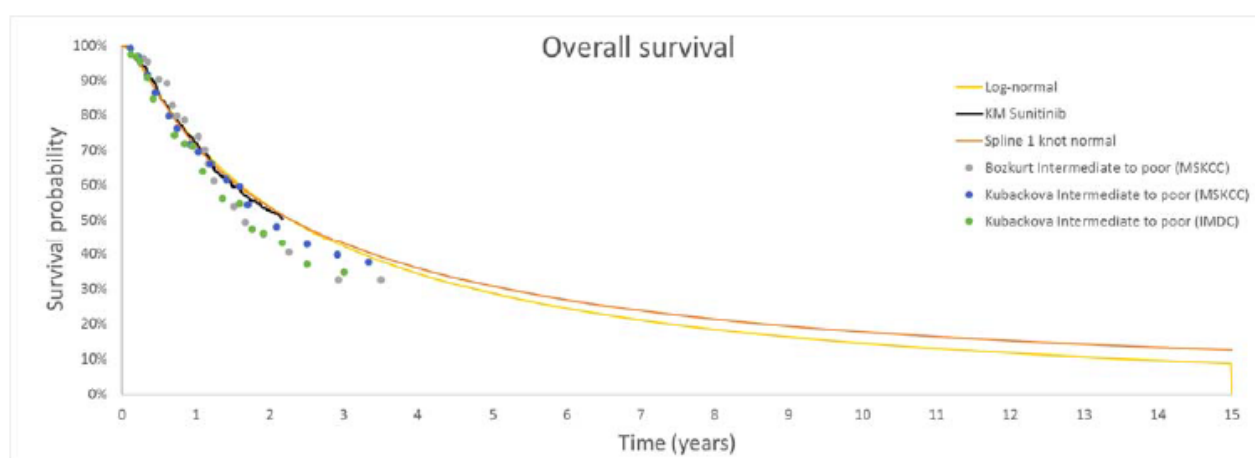
Fonctions paramétriques d'ajustement de la survie globale pour sunitinib

Considérant les critères AIC et BIC : les modèles paramétriques log-normale et Spline à 1 nœuds – normal étaient les deux plus performants.

Considérant la comparaison entre les gains marginaux de survie pré et post extrapolation : les modèles paramétriques log-normale, Spline à 1 nœuds – normal et Spline à 2 nœuds – normal étaient les modèles qui permettaient d'obtenir une estimation du gain marginal de survie globale post-extrapolation identique à celui calculé à partir des données de CheckMate-214 (0,08 mois).

Les courbes de survie globale du sunitinib ainsi ajustées et extrapolées sont présentées ci-dessous.

Figure 6 : Ajustement et extrapolation des courbes de SG de sunitinib. Source : rapport technique de l'industriel.



En analyse de référence, la courbe de survie globale de sunitinib est estimée par un modèle log-normale. Le modèle spline à 1 nœud-normal est testé en analyse de sensibilité.

Dans les analyses en sous-groupes, les mêmes choix d'extrapolation sont appliqués.

Fonctions paramétriques d'ajustement de la survie sans progression pour sunitinib

Aucune des 13 distributions testées ne permet d'ajuster de manière satisfaisante la courbe de Kaplan Meier de survie sans progression du sunitinib ainsi que les données de la littérature sur le long terme.

En analyse de référence, l'estimation de la courbe de survie sans progression se fonde alors sur une approche par morceaux :

- le modèle utilise directement les données de la courbe de Kaplan Meier de l'essai CheckMate-214 de survie sans progression du sunitinib jusqu'à 17 mois de suivi (15% de patients toujours à risque à 17 mois de suivi)
- Au-delà de 17 mois, la courbe de survie sans progression est extrapolée par un modèle exponentiel. En analyse de sensibilité, les modèles de Weibull et Gamma sont également testés.

En analyse de sensibilité, un modèle spline à 1 nœud- normal est testé pour ajuster et extrapoler la courbe de survie sans progression du sunitinib.

Dans les analyses en sous-groupes, des choix d'extrapolation différents sont appliqués :

- Dans le groupe des patients à pronostic intermédiaire, la courbe de survie sans progression de sunitinib est ajustée dès t 0 par un modèle paramétrique log-normal. En analyse de sensibilité, des modèles gamma généralisé et spline à 1 nœud-hazard sont testés.
- Dans le groupe des patients à pronostic défavorable, la courbe de survie sans progression de sunitinib est ajustée dès t 0 par un modèle paramétrique log-logistique. En analyse de sensibilité, un modèle spline à 1 nœud-hazard est testé.

Analyse HAS

La méthode de sélection des modèles paramétriques pour ajuster et extrapoler la courbe de survie de sunitinib est clairement présentée et est méthodologiquement conforme. L'industriel valide ses choix par différentes méthodes, permettant ainsi une estimation robuste de la courbe de SG associée au sunitinib.

Concernant l'estimation de la courbe de SSP du sunitinib, l'industriel fait le choix d'une autre méthode d'estimation, par un modèle par morceaux. Il justifie son choix par le fait que les modèles paramétriques ne permettent pas d'ajuster correctement les données observées dans l'essai CheckMate-214 pour sunitinib et les données à plus long terme provenant de la littérature.

La méthode mise en œuvre et les justifications proposées présentent certaines limites :

- les valeurs des critères AIC et BIC ne sont pas renseignées. Or, cela aurait permis de tester certains modèles paramétriques ; le mauvais ajustement ne semble pas visuellement si évident. La mise en perspective du taux de SSP à différents temps par rapport à ceux de l'essai CheckMate-214 et à ceux issus de la littérature aurait permis de confirmer ou non la bonne adéquation du modèle paramétrique. En l'état actuel, il manque des informations pour considérer que le choix de la méthode est le plus pertinent. L'industriel teste en analyse de sensibilité l'estimation de la survie SSP du sunitinib par un modèle spline à 1 nœud-normal et l'impact sur les résultats est très important. Le choix de ce modèle amène, selon l'industriel, à surestimer les proportions de patients n'ayant pas progressé dans le bras sunitinib par rapport à ce qui est observé dans la littérature.

- il est indiqué dans les réponses aux questions techniques, que le point à partir duquel l'extrapolation débute a fait l'objet d'analyse de sensibilité. Ces analyses ne sont pas retrouvées.

- le choix d'extrapoler, au-delà de 17 mois, la courbe de SSP par un modèle exponentiel n'est pas justifié. L'industriel teste en analyse de sensibilité, des modèles de Weibull et Gamma, sans justification.

Des choix différents sont appliqués pour l'extrapolation de la courbe de survie sans progression de sunitinib dans les deux sous-groupes. Les auteurs ne font pas le choix d'une extrapolation avec un modèle par morceaux. Ce choix amène probablement à surestimer les proportions de patients toujours sous traitement et n'ayant pas progressé, notamment au-delà du temps t4.

► Intégration dans le modèle

Tableau 13 : Méthode d'extrapolation de sunitinib pour la SSP et la SG, par population considérée.
Source : rapport technique de l'industriel.

Paramètres	Méthode d'extrapolation	Modèle paramétrique sélectionné
Extrapolation de la SG de sunitinib		
Population totale	Dès t 0	AR : log-normal AS : spline à 1 nœud-normal
Population avec un pronostic intermédiaire	Dès t 0	AR : log-normal AS : spline à 1 nœud-normal
Population avec un pronostic défavorable	Dès t 0	AR : log-normal AS : spline à 1 nœud-normal
Extrapolation de la SSP de sunitinib		
Population totale	Méthode par morceau, KM jusqu'à t17	AR : exponentiel AS : weibull, gamma
Population avec un pronostic intermédiaire	Dès t 0	AR : log-normal AS : gamma G, spline à 1 nœud-hazard
Population avec un pronostic défavorable	Dès t 0	AR : log-logistique AS : spline à 1 nœud

Figure 7 : Hazard ratio pour la SSP et la SG versus sunitinib estimés à 2 ans par la méta-analyse dans la population totale – méthode des polynômes fractionnaires. Source : rapport technique de l'industriel.

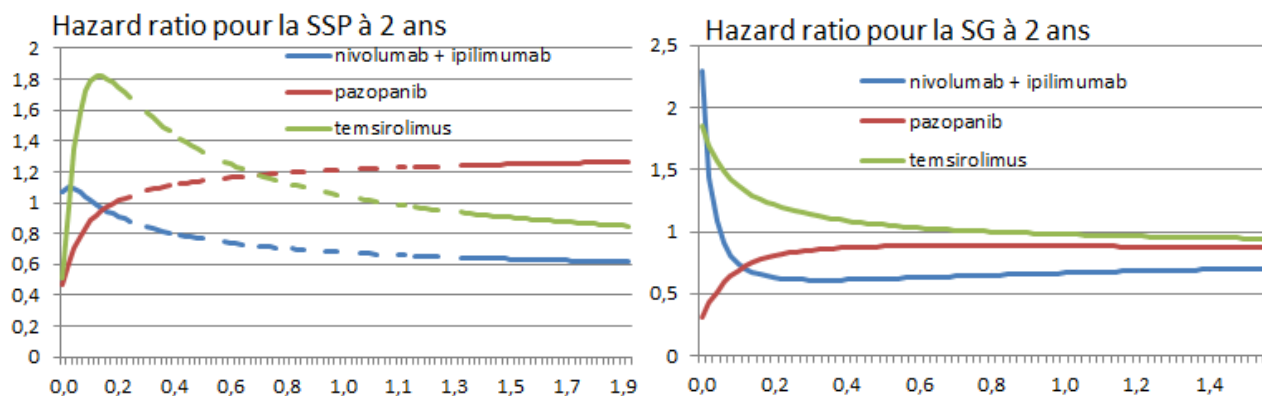


Figure 8 : Hazard ratio pour la SSP et la SG versus sunitinib estimés à 2 ans par la méta-analyse dans la population à pronostic intermédiaire – méthode des polynômes fractionnaires. Source : rapport technique de l'industriel.

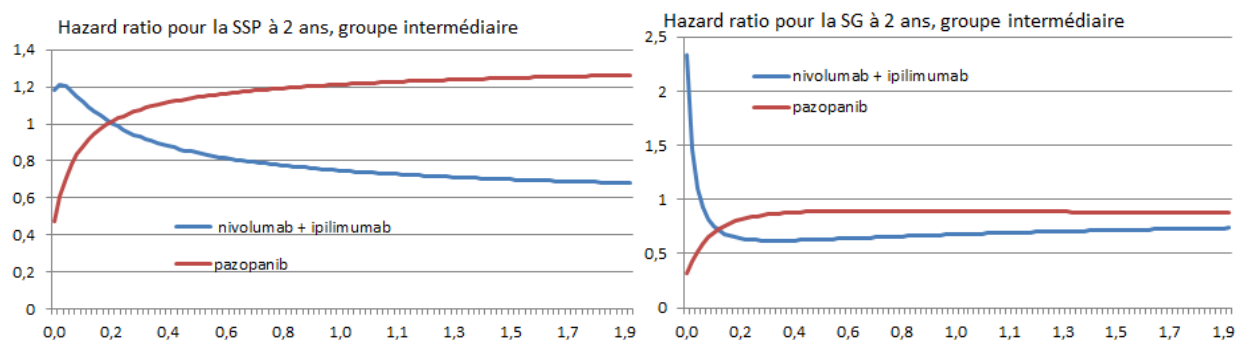


Figure 9 : Hazard ratio pour la SSP et la SG versus sunitinib estimés à 2 ans par la méta-analyse dans la population à pronostic défavorable – méthode des polynômes fractionnaires. Source : rapport technique de l'industriel.

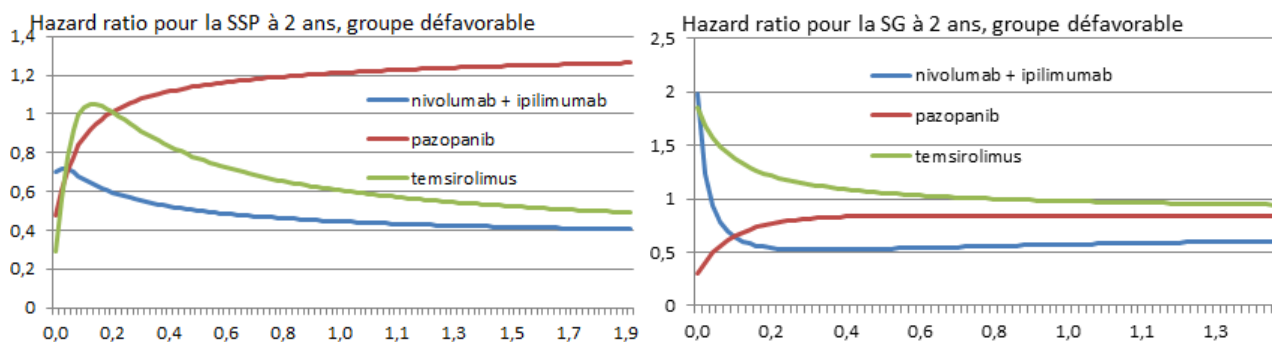


Figure 10 : Courbes de survie globale utilisées dans le modèle en analyse de référence – population totale. Source : rapport technique de l'industriel.

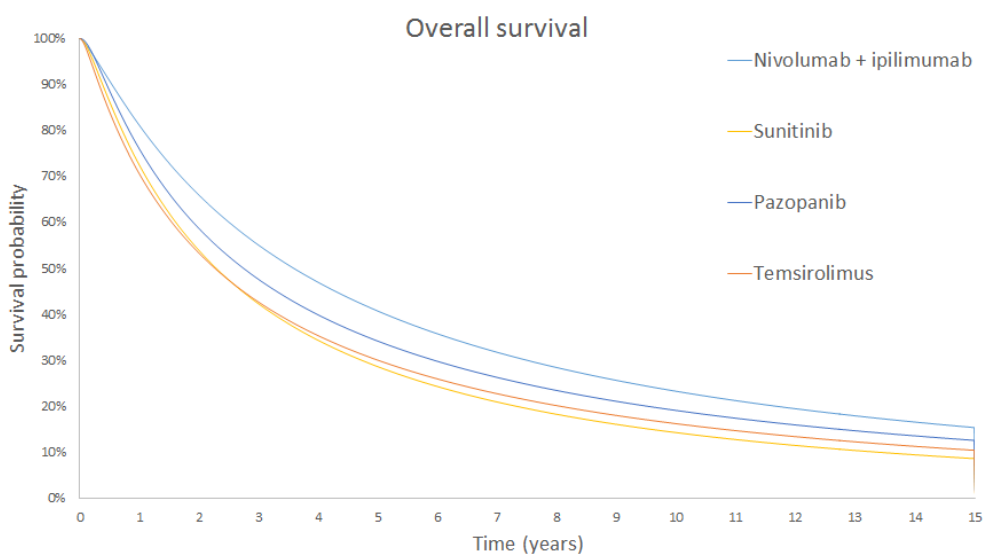


Figure 11 : Courbes de survie sans progression utilisées dans le modèle en analyse de référence – population totale. Source : rapport technique de l'industriel.

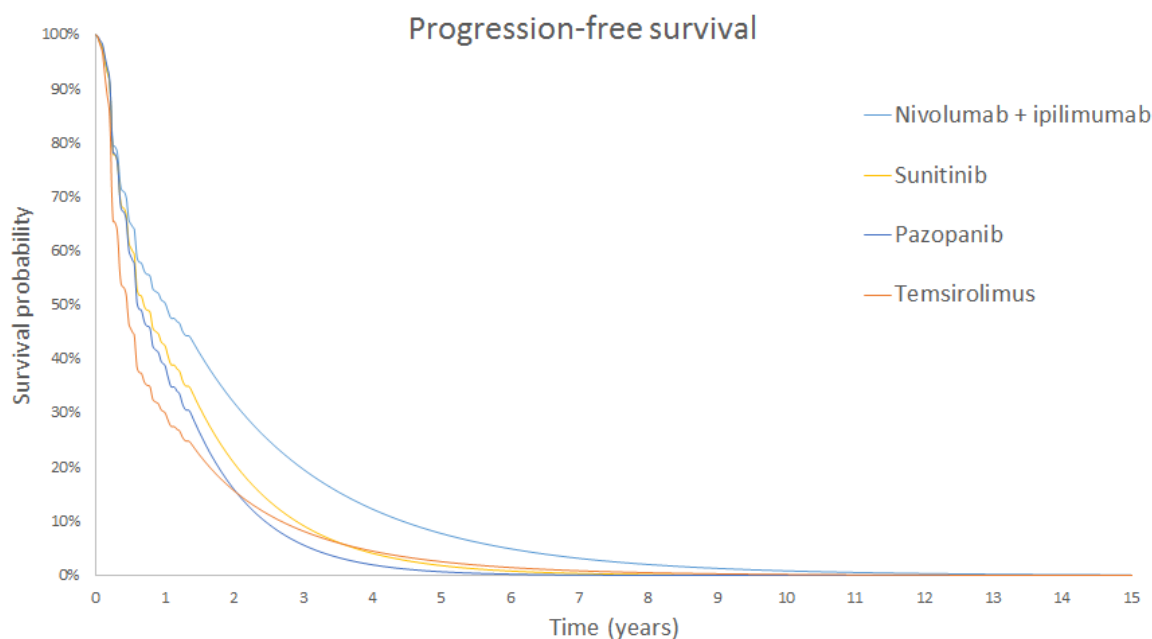
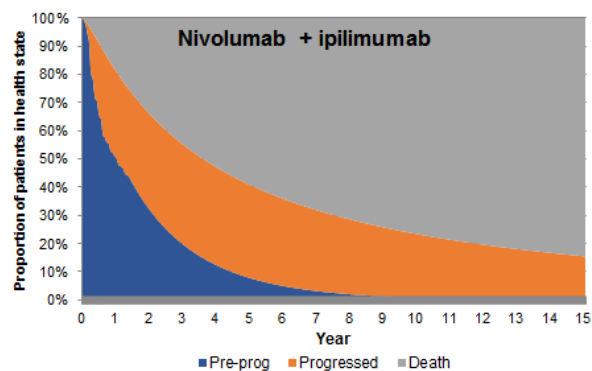
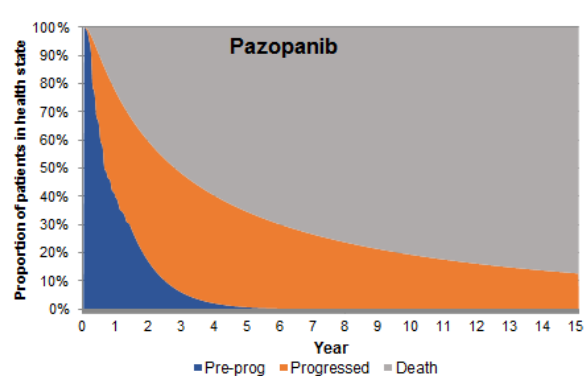


Figure 12 : Répartition des patients dans chaque état de santé, par comparateur, dans la population totale. Source : modèle Excel de l'industriel.

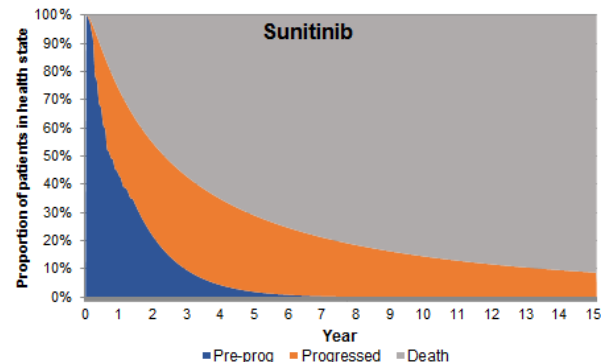
Nivolumab + ipilimumab



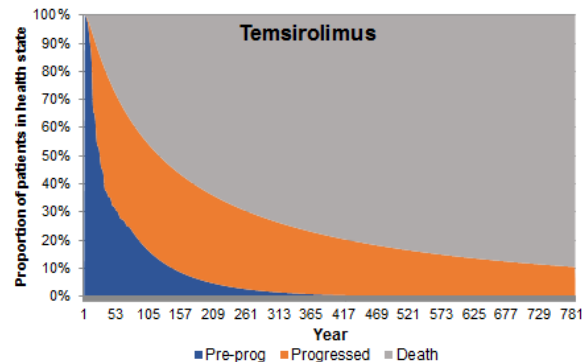
Pazopanib



Sunitinib



Temsirolimus



Analyse HAS

Les méthodes d'estimation des hazards ratio et d'extrapolation des courbes sont clairement présentées, excepté pour l'extrapolation de la courbe du sunitinib pour la SSP.

Les résultats obtenus en termes de survie globale et survie sans progression paraissent cohérents dans la population totale choisie en analyse de référence (pronostic intermédiaire et défavorable).

Concernant les sous-groupes à pronostic intermédiaire et défavorable, le manque de données pour réaliser la NMA et les choix dans les extrapolations amènent à des résultats incohérents en termes de survie sans progression, notamment pour le bras nivolumab + ipilimumab.

A 10 ans, les pourcentages de patients n'ayant pas progressé sont les suivants dans les différentes populations, pour le bras nivolumab + ipilimumab :

- 0,9% des patients n'ont pas progressé dans la population totale (tous ont progressé dans le bras sunitinib) ;
- 6,7% des patients n'ont pas progressé dans la population intermédiaire (1,9% dans le bras sunitinib) ;
- 10% des patients n'ont pas progressé dans la population défavorable (0,6% dans le bras sunitinib).

Deux études en vie réelle sur le sunitinib (Kubackova et al 2015, Bozkurt et al. 2015) ont montré que les patients au pronostic défavorable semblent progresser plus rapidement que ceux au pronostic intermédiaire : l'ensemble des patients au pronostic défavorable avait progressé après 34 mois, versus environ 4 ans chez les patients au pronostic intermédiaire.

Les résultats obtenus dans la présente évaluation indiquent que les pourcentages de patients n'ayant pas progressé sont surestimés pour le sunitinib, mais encore davantage pour l'association nivolumab + ipilimumab notamment chez les patients avec un pronostic défavorable, alors que ces patients sont plus gravement atteints et que l'effet traitement n'est pas significativement plus important dans ce sous-groupe.

Au final, les répartitions des patients dans les états de santé du modèle entre les 3 populations (intermédiaire + défavorable / intermédiaire / défavorable) posent question en termes de validation. Une plus grande confiance peut être accordée aux résultats obtenus dans la population totale (pronostic intermédiaire et défavorable) compte tenu des données disponibles pour réaliser la NMA, des choix d'extrapolation qui sont testés, et de la cohérence vis-à-vis des résultats obtenus dans d'autres études.

Les résultats obtenus par sous-groupe sont à prendre avec beaucoup de précaution et ne peuvent être utilisés qu'à titre exploratoire.

2.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

► Événements indésirables

Sélection

Cause des EI

Pour les traitements pris en compte dans l'analyse, le choix de présentation de la cause des EI était hétérogène selon les publications identifiées. De ce fait, l'information commune à toutes les stratégies était les EI toutes causes, c'est pourquoi ceux-ci ont été considérés. (Tableau 14).

Tableau 14 : Source et cause des EI modélisés. Source : rapport technique de l'industriel.

Traitement	Source	Cause des EI
Nivolumab + ipilimumab	CheckMate-214	- Toutes causes
Sunitinib		- Liés au traitement
Pazopanib	Sternberg et al. 2013 ⁴	- Toutes causes
Temsirolimus	Hudes et al. 2007 ⁵	- Toutes causes

Grade des EI

Les EI de grade 3-4 peuvent avoir un impact sur les résultats compte tenu de leur coût, puisqu'ils provoquent en règle générale l'hospitalisation du patient. Les EI de grade 1-2, bien que ne nécessitant pas d'hospitalisation en règle générale, peuvent également avoir une influence sur les résultats étant donné leur occurrence qui peut être élevée. Aussi, ces 2 classes d'EI ont été retenues.

Seuil de sélection

Les EI modélisés ont été sélectionnés à partir d'une fréquence de survenue supérieure ou égale à 20% des patients dans au moins un des deux bras de l'essai CheckMate-214. A ce seuil, 38 types d'EI (19 de grade 1-2 et 19 de grade 3-4) ont été considérés dans le modèle. Ces mêmes EI ont été retenus pour les autres traitements non étudiés dans l'essai CheckMate-214 mais retenus dans l'analyse (pazopanib et temsirolimus) à partir des publications identifiées. Ils sont présentés Tableau 15.

Tableau 15 : EI et fréquence de survenue modélisés. Source : rapport technique de l'industriel.

EI	Nivolumab + ipilimumab		Sunitinib		Pazopanib		Temsirrolimus	
	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4
Anémie	9,5%	3,7%	14,4%	6,0%	23,0%	3,0%	25,0%	20,0%
Arthralgie	21,2%	1,3%	15,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Diarrhée	32,9%	4,6%	51,7%	6,2%	47,5%	4,5%	26,0%	1,0%
Diminution de l'appétit	19,0%	1,8%	28,3%	0,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Dysgueusie	7,3%	0,0%	34,4%	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Dyspepsie	5,3%	0,0%	20,7%	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Fatigue/asthénie	52,9%	8,2%	60,6%	12,9%	29,0%	5,0%	40,0%	11,0%
Hypertension	6,2%	3,3%	25,6%	17,6%	36,0%	4,0%	0,0%	0,0%
Hypothyroïdisme	17,2%	0,4%	26,9%	0,2%	0,3%	6,7%	0,0%	0,0%
Maux de tête	17,9%	0,9%	21,7%	0,9%	11,0%	0,0%	14,0%	1,0%
Nausée	27,8%	2,0%	41,5%	1,5%	25,3%	0,7%	35,0%	2,0%

⁴ Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma : final overall survival results and safety update. Eur J Cancer. 2013 Apr;49(6) : 1287-96.

⁵ Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 May 31;356(22) : 2271-81.

Neutropénie	0,3%	0,2%	7,4%	6,2%	34,7%	1,3%	4,0%	3,0%
Prurit	32,4%	0,5%	10,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Pyrexie (fièvre)	24,2%	0,7%	16,4%	0,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Rash	24,3%	1,5%	15,7%	0,0%	0,0%	0,0%	43,0%	4,0%
Stomatite	5,3%	0,0%	26,7%	2,6%	8,7%	0,3%	19,0%	1,0%
Syndrome mains-pieds	1,6%	0,0%	35,0%	9,3%	5,3%	0,7%	0,0%	0,0%
Vomissements	19,0%	0,9%	25,8%	2,1%	18,2%	2,8%	17,0%	2,0%
Toux	26,3%	0,2%	23,0%	0,4%	0,0%	0,0%	25,0%	1,0%

Les EI retenus et modélisés représentent :

- 45% de l'ensemble des EI observés dans l'essai CheckMate-214 ;
- 53% de l'ensemble des EI de grade 3-4 observés dans l'essai CheckMate-214.

Cette sélection et la proportion d'EI pris en compte dans le modèle est considérée comme permettant de limiter le nombre d'hypothèses liées à la valorisation comparativement à une modélisation exhaustive.

Méthode d'estimation des probabilités

Compte tenu du nombre d'EI sélectionnées comparativement à ceux observés dans l'essai CheckMate-214, des coefficients d'ajustement ont été intégrés dans le modèle, afin de refléter au mieux les profils de tolérance des traitements intégrés et tenter de limiter les biais potentiels liés à la méthode de sélection des EI.

Ces coefficients d'ajustement ont été calculés séparément pour l'association nivolumab + ipilimumab et sunitinib en divisant le nombre total d'EI observés dans l'essai CheckMate-214 par le nombre d'EI considérés dans le modèle pour chaque traitement. Un coefficient d'ajustement a été calculé pour les EI de grade 1-2 et un autre pour les EI de grade 3-4. Le calcul est présenté dans le Tableau 16 ci-dessous.

Tableau 16 : Calcul des coefficients d'ajustement appliqués aux EI modélisés. Source : rapport technique de l'industriel.

	Nivolumab + ipilimumab		Sunitinib	
	EI de grade 1-2	EI de grade 3-4	EI de grade 1-2	EI de grade 3-4
Nombre d'EI retenus dans le modèle	920	96	1 689	318
Nombre d'EI observés dans l'essai CheckMate-214	2 521	490	3 760	686
Coefficient d'ajustement	2,74	5,10	2,23	2,16

Le coefficient d'ajustement estimé pour sunitinib a été appliqué à pazopanib et temsirolimus, faute de données disponibles permettant de répliquer le calcul d'un coefficient d'ajustement. Ces coefficients d'ajustement et les fréquences de survenue des EI finalement modélisées sont présentés dans le

Tableau 17.

Dans l'étude Checkmate-214, plus de 90% des EI ont été rapportés lors de la première année de suivi. Par conséquent, les fréquences de survenue des 38 EI pris en compte sont appliquées en une fois au premier cycle du modèle.

Tableau 17 : fréquences de survenue des EI ajustées et modélisées. Source : rapport technique de l'industriel.

EI	Nivolumab + ipilimumab		Sunitinib		Pazopanib		Temsirrolimus	
	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4
Coefficient d'ajustement	2,74	5,10	2,23	2,16	2,23	2,16	2,23	2,16
Anémie	26,0%	18,6%	32,1%	12,9%	51,3%	6,5%	55,8%	43,2%
Arthralgie	58,1%	6,5%	34,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Diarrhée	90,2%	23,3%	115,3%	13,3%	106,9%	9,7%	58,0%	2,2%
Diminution de l'appétit	52,1%	9,3%	63,1%	2,0%	49,2%	4,5%	64,7%	6,5%
Dysgueusie	20,0%	0,0%	76,7%	0,4%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Dyspepsie	14,5%	0,0%	46,3%	0,4%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Fatigue/asthénie	144,9%	42,0%	135,1%	27,9%	64,6%	10,8%	89,2%	23,8%
Hypertension	17,0%	16,8%	57,1%	38,0%	80,3%	8,6%	0,0%	0,0%
Hypothyroïdisme	47,1%	1,9%	60,0%	0,4%	13,8%	0,7%	0,0%	0,0%
Maux de tête	49,1%	4,7%	48,4%	2,0%	24,5%	0,0%	31,2%	2,2%
Nausée	76,1%	10,3%	92,5%	3,2%	56,4%	1,5%	78,1%	4,3%
Neutropénie	0,8%	0,9%	16,5%	13,3%	73,1%	3,7%	8,9%	6,5%
Prurit	88,7%	2,8%	24,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Pyrexie (fièvre)	66,3%	3,7%	36,7%	1,2%	0,0%	0,0%	51,3%	2,2%
Rash	66,6%	7,5%	35,0%	0,0%	0,0%	0,0%	95,9%	8,6%
Stomatite	14,5%	0,0%	57,9%	5,7%	19,4%	0,7%	42,4%	2,2%
Syndrome mains-pieds	4,5%	0,0%	77,9%	20,2%	11,6%	1,5%	0,0%	0,0%
Vomissements	52,1%	4,7%	57,5%	4,4%	40,6%	6,0%	37,9%	4,3%
Toux	72,1%	0,9%	51,3%	0,8%	0,0%	0,0%	55,8%	2,2%

Analyse de la HAS

La modélisation des EI de grades 1-2 est pertinente et est à souligner.

L'application d'un coefficient d'ajustement à la fréquence d'EI modélisés afin de tenter de corriger une sous-estimation des EI retenus comparativement à ceux observés dans l'essai clinique CheckMate-214 est discutable.

En effet, ce choix nécessite de poser des hypothèses supplémentaires implicites alors que la réduction de potentielles hypothèses nécessaires à la valorisation des EI retenus est l'argument avancé pour en limiter la sélection. En particulier, le fait de rehausser les fréquences d'EI modélisés pour aboutir aux nombre d'EI observés ne garantit pas que ces EI soient équivalents en termes de coûts de prise en charge et d'impact sur la qualité de vie. Par exemple, des EI rares et graves ont pu ne pas être sélectionnés pour la modélisation sans que l'augmentation de la fréquence des EI retenus ne corresponde à un éventuel surcoût ou perte de qualité de vie qui ne sera de fait pas pris en compte, même avec l'application d'un coefficient d'ajustement.

De plus, les valeurs des coefficients d'ajustement, plus élevées pour l'association nivolumab + ipilimumab que pour sunitinib et en particulier pour les EI de grade 3-4, reflètent la faible prise en compte des EI liés à l'association comparative-ment aux observations de l'essai CheckMate-214. Une sélection des EI modélisés avec un seuil plus faible que les 20% retenus aurait permis de mieux rendre compte des profils de tolérance des produits évalués et d'ainsi accroître la confiance dans leur prise en compte effective dans l'analyse proposée.

2.4. Mesure et valorisation des états de santé

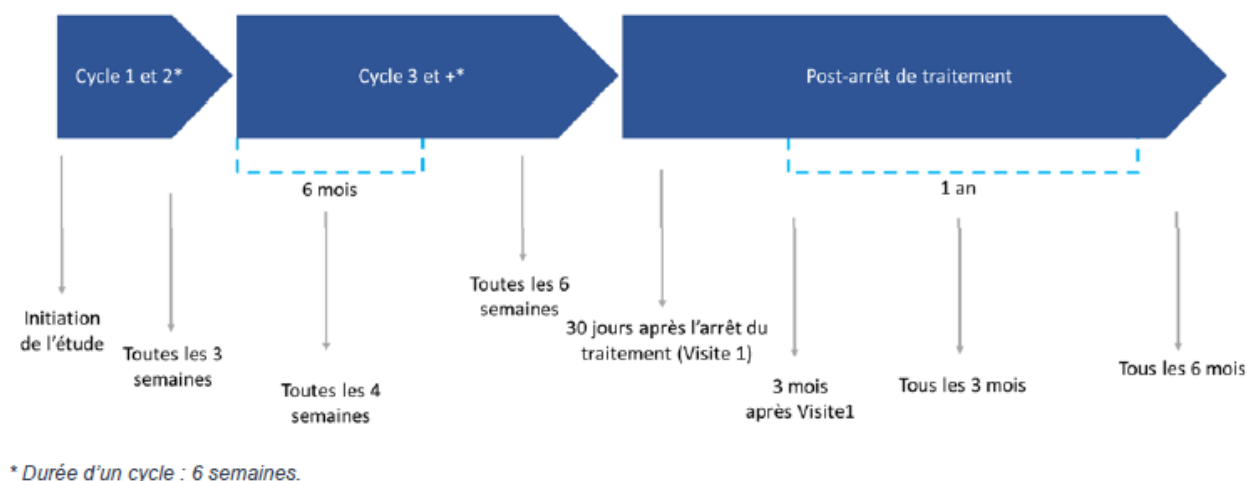
2.4.1. Sources de données

Essai CheckMate-214

L'essai CheckMate-214 est la source de données privilégiée par l'industriel pour la valorisation les états de santé. Les valeurs d'utilité ont été estimées à partir des réponses au questionnaire EQ-5D-3L administrés aux patients durant l'étude.

Les questionnaires étaient recueillis au 1^{er} jour du premier cycle puis toutes les 3 semaines pour les deux premiers cycles (cycles de 6 semaines). A partir du 3^{ème} cycle, les questionnaires étaient recueillis toutes les 4 semaines pendant les 6 premiers mois, puis toutes les 6 semaines. Suite à l'arrêt du traitement, un premier questionnaire était recueilli après 1 mois, puis tous les 3 mois pendant la 1^{ère} année et enfin tous les 6 mois par la suite. La Figure 13 ci-dessous présente le calendrier du recueil des questionnaires EQ-5D-3L au cours de l'essai CheckMate-214.

Figure 13 : Schéma de recueil des questionnaires EQ-5D-3L dans l'essai clinique CheckMate-214.
Source : rapport technique de l'industriel.



Le nombre de questionnaires EQ-5D complets disponibles à chaque temps de recueil est présenté dans le

Tableau 18 pour l'état de santé « survie pré-progression » et dans le

Tableau 19 pour l’état de santé « survie post-progression ».

Tableau 18 : Nombre de questionnaires EQ-5D disponibles au cours du temps pour l'état de santé survie pré-progression. Source : rapport technique de l'industriel.

Visite	Nivolumab + ipilimumab (n=425)	Sunitinib (n=422)	Total (n=847)
Semaine 1	413	400	813
Semaine 4	363	367	730
Semaine 7	331	353	684
Semaine 10	297	332	629
Semaine 13	247	269	516
Semaine 17	203	229	432
Semaine 19	203	221	424
Semaine 23	180	183	363
Semaine 25	182	193	375
Semaine 31	165	153	318
Semaine 37	154	132	286
Semaine 43	124	121	245
Semaine 49	120	103	223
Semaine 55	116	90	206
Semaine 61	99	83	182
Semaine 67	105	76	182
Semaine 73	96	72	168
Semaine 79	93	57	150
Semaine 85	88	50	138
Semaine 91	69	42	111
Semaine 97	52	32	84
Semaine 103	39	22	61
Semaine 109	20	15	35
Semaine 115	14	10	24
Semaine 121	7	3	10
Semaine 127	0	1	1
Suivi 1	112	122	234
Suivi 2	76	70	146
Suivi de la survie 1	55	55	110
Suivi de la survie 2	44	52	96
Suivi de la survie 3	29	32	61
Suivi de la survie 4	30	26	56
Suivi de la survie 5	12	9	21
Suivi de la survie 6	8	6	14
Suivi de la survie 7	1	2	3
Suivi de la survie 8	0	1	1

Tableau 19 : Nombre de questionnaires EQ-5D disponibles au cours du temps pour l'état de santé survie post-progression. Source : rapport technique de l'industriel.

Visite	Nivolumab + ipilimumab (n=425)	Sunitinib (n=422)	Total (n=847)
Semaine 4	1	2	3
Semaine 7	4	3	7
Semaine 10	2	7	9
Semaine 13	18	20	38
Semaine 17	23	17	40
Semaine 19	29	16	45
Semaine 23	22	15	37
Semaine 25	30	19	49
Semaine 31	31	20	51
Semaine 37	25	19	44
Semaine 43	29	11	40
Semaine 49	28	16	44
Semaine 55	25	20	45
Semaine 61	20	18	38
Semaine 67	21	17	38
Semaine 73	23	16	39
Semaine 79	21	13	34
Semaine 85	23	14	37
Semaine 91	17	12	29
Semaine 97	15	6	21
Semaine 103	9	4	13
Semaine 109	9	0	9
Semaine 115	5	1	6
Semaine 121	2	0	2
Semaine 127	1	0	1
Suivi 1	99	116	215
Suivi 2	70	74	144
Suivi de la survie 1	51	46	97
Suivi de la survie 2	37	30	67
Suivi de la survie 3	34	19	53
Suivi de la survie 4	24	17	41
Suivi de la survie 5	14	5	19
Suivi de la survie 6	7	4	11
Suivi de la survie 7	2	1	3
Suivi de la survie 8	2	0	2

La matrice de pondération fondée sur les préférences françaises a été utilisée pour estimer les valeurs moyennes d'utilité⁶.

Un modèle mixte à mesures répétées (Mixed model repeated measures - MMRM) a été utilisé pour prendre en compte l'absence d'indépendance des mesures chez un même individu (remplissage de plusieurs questionnaires successifs par un même patient).

Les valeurs moyennes d'utilité par état de santé et par bras de traitement obtenues sont présentées dans le Tableau 20.

⁶ Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. Eur J Health Econ. 2013 Feb;14(1):57-66.

Tableau 20 : Valeurs moyennes d'utilité issues de l'essai CheckMate-214 par bras traitement et état de santé (matrice de pondération française). Source rapport : technique de l'industriel.

	Nivolumab + ipilimumab	Sunitinib	Total
Survie pré-progression			
Moyenne (écart type)	0,771 (0,011)	0,727 (0,0011)	0,749 (0,008)
IC 95%	[0,749 ; 0,793]	[0,704 ; 0,749]	[0,733 ; 0,765]
Survie post-progression			
Moyenne (écart type)	0,704 (0,013)	0,670 (0,014)	0,687 (0,010)
IC 95%	[0,678 ; 0,730]	[0,643 ; 0,698]	[0,668 ; 0,706]

Swinburn et al. 2010⁷

L'objectif de cette étude était d'estimer des valeurs d'utilité pour différents états de santé du CCR en appliquant la méthode du time-trade-off. Les valeurs de désutilité liées aux EI mesurées dans cette étude sont mobilisées pour la présente évaluation. Elles sont présentées dans le Tableau 21 ci-après.

Tableau 21 : Données d'utilité issues de l'étude de Swinburn et al. retenues pour l'évaluation. Source : rapport technique de l'industriel.

Evènement indésirable	Désutilité associée
Anémie	-0,119
Diarrhée	-0,261
Fatigue	-0,204
Hypertension	-0,153
Nausée/vomissements	-0,255
Stomatite	-0,269
Syndrome mains-pieds	-0,326
Désutilité moyenne liée aux EI dans l'étude	-0,232

Matza et al. 2013⁸

L'objectif de cette étude était d'estimer l'impact de différentes modalités d'administration des traitements (par voie IV ou sous-cutanée) sur la qualité de vie chez les patients présentant des métastases osseuses au Royaume-Uni. Un décrétement d'utilité lié à l'administration par voie IV estimé à -0,037 QALY est retenu pour l'analyse.

2.4.2. Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité

Etats de santé

Les scores d'utilité issus de l'essai CheckMate-214 par état de santé (Tableau 20) sans distinction du traitement reçu sont appliqués dans le modèle.

En effet, pour les comparateurs non inclus dans l'essai (pazopanib et temsirolimus), aucune valeur d'utilité française n'a été identifiée suite à une revue de la littérature. L'application d'une valeur d'utilité unique quel que soit le traitement reçu permet donc de pallier ce manque de données spécifiques tout en conservant une approche homogène entre les traitements comparés.

⁷ 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.

⁸ Matza L. et al. Utilities associated with subcutaneous injections and intravenous infusions for treatment of patients with bone metastases.

Patient preference and adherence. 2013;7:855–865.

Désutilité liée aux EI

Des valeurs de désutilité associées aux évènements indésirables sont prises en compte dans l'état de santé « survie pré-progression ». Ces décréments d'utilité sont pondérés des fréquences de survenue des EI retenus dans la modélisation (

Tableau 17) propres à chaque traitement, permettant ainsi de tenir compte des profils de tolérance de chaque traitement comparés en termes de qualité de vie.

Dans le cadre de la valorisation en termes de qualité de vie des EI modélisés, certaines hypothèses ont été faites :

- les EI de grade 1-2, ne génèrent pas de désutilité ;
- les EI de grade 3-4 : toux, rash et hypothyroïdie ne génèrent pas de désutilité ;

Ces EI sont considérés avoir un faible impact sur la qualité de vie des patients.

- Pour les EI de grade 3-4 non présentés dans l'étude de Swinburn et al., des hypothèses d'équivalence de perte d'utilité avec d'autres EI ont été émises :
 - la diminution de l'appétit et la dysgueusie ont été rapprochés de la stomatite,
 - les maux de tête, la pyrexie et l'arthralgie ont été rapprochés de la fatigue,
 - la dyspepsie et le prurit ont été rapprochés de la nausée.
- Par ailleurs, l'EI neutropénie n'a pas été rapproché d'aucun EI décrit dans l'étude de Swinburn et al. La valeur moyenne des désutilités présentées dans l'étude lui a été appliquée.

Les valeurs de désutilité associées aux EI ont été ajustées en prenant en compte la durée de résolution médiane de chaque EI issue de l'essai CheckMate-214. Pour les EI dont les durées médianes n'étaient pas disponibles, des hypothèses d'équivalence de durée médiane d'EI ont été considérées.

Le Tableau 22 ci-dessous récapitule les données, hypothèses et la valorisation des EI finalement intégrée à la modélisation.

Tableau 22 : Valorisation des EI en QALY. Source : rapport technique de l'industriel.

EI	Désutilité annuelle (QALY)	Source	Durée médiane de résolution en semaine (Check-Mate-214)	Décrément modélisé (QALY)
Anémie	-0,119	Swinburn et al.	4,212	-0,010
Diarrhée	-0,261		2,140	-0,011
Fatigue	-0,204		4,212	-0,016
Hypertension	-0,153		4,212	-0,012
Nausée/vomissements	-0,255		2,140	-0,010
Stomatite	-0,269		2,140	-0,011
Syndrome mains-pieds	-0,326		9,000	-0,056
Diminution de l'appétit	-0,269	Hypothèse d'équivalence à la stomatite	4,212	-0,022
Dysgueusie				
Maux de tête	-0,204	Hypothèse d'équivalence à la fatigue	4,212	-0,016
Arthralgie				
Pyrexie				
Prurit	-0,255	Hypothèse d'équivalence à la nausée	9,000	-0,044
Dyspepsie			2,140	-0,010
Hypothyroïdisme	0,000	Hypothèse d'absence d'impact sur la qualité de vie	4,640	0,000
Rash			7,710	0,000
Toux			1,070	0,000
Neutropénie	-0,232	Valeur moyenne des désutilités dans	4,212	-0,019

		Swinburn et al.		
--	--	-----------------	--	--

Désutilité liée au mode d'administration

Un décrétement d'utilité lié à l'administration par voie intraveineuse est également pris en compte pour les traitements concernés par ce mode d'administration (nivolumab + ipilimumab et temsirolimus). Ce décrétement issu de l'étude de Matza et al. a été pondéré en considérant la fréquence d'administration du produit et une durée d'application de 1 jour par administration, -0,0001 QALY par administration.

Tableau 23 : Synthèse des données de qualité de vie intégrées à la modélisation en analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.

Etat de santé	Score d'utilité	Source/justification
Survie pré-progression		
Sans toxicité, quel que soit le traitement reçu	0,749	CheckMate-214 (EQ-5D-3L) deux bras confondus
Désutilité liée aux EI (appliquée au 1 ^{er} cycle uniquement)	Cf Tableau 22 x fréquences d'EI spécifique à chaque traitement	Swinburn et al. (valorisation), CheckMate-214 (durée de résolution) + hypothèses
Désutilité liée au mode d'administration IV (nivolumab + ipilimumab et temsirolimus)	-0,0001 x fréquence d'administration	Matza et al.
Survie post-progression		
Post-progression, quel que soit le traitement reçu pré-progression	0,687	CheckMate-214 (EQ-5D-3L) deux bras confondus

Analyses en scénario

Au regard des profils de tolérance des traitements comparés à l'association nivolumab + ipilimumab, l'industriel considère comme raisonnable l'hypothèse selon laquelle les profils de tolérance de pazopanib et temsirolimus sont comparables à celui de sunitinib. De ce fait, l'hypothèse de valeurs d'utilité sous pazopanib et sous temsirolimus identiques à celle sous sunitinib a été testée. Ceci est justifié par l'industriel compte tenu de :

- La similarité du mécanisme d'action des 2 inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de même génération sunitinib et pazopanib ;
- Le caractère conservateur d'une équivalence de qualité de vie sous temsirolimus et sunitinib : le temsirolimus est un produit administré par voie intraveineuse. Le fait de retenir une valeur d'utilité de sunitinib (traitement oral) est supposée en faveur de temsirolimus compte tenu de ces modes d'administration.

Considérant ces éléments, deux analyses en scénario ont donc été conduites afin d'apprécier l'impact de la méthode de valorisation de la qualité de vie sur les résultats :

- Scénario 1 : avant progression, les valeurs d'utilité spécifiques aux traitements (hypothèse d'équivalence entre sunitinib, pazopanib et temsirolimus) issues de l'essai CheckMate-214 ont été intégrées dans le modèle. L'utilisation de ces valeurs permet de prendre en compte la réduction significative du risque de détérioration de la qualité de vie observée chez les patients traités par nivolumab + ipilimumab par rapport à ceux traités par sunitinib. Après progression la valorisation de l'état de santé « survie post-progression » est identique entre les traitements (comme pour l'analyse de référence).
- Scénario 2 : la désutilité liée à l'occurrence d'un EI a été estimée lors de l'analyse des données du questionnaire EQ-5D recueillies dans CheckMate-214 via un modèle mixte de mesures répétées. La valeur estimée est de -0,0631QALY par EI. Ce scénario prend donc en compte un décrétement d'utilité lié aux EI issu de CheckMate-214. Les valeurs d'utilité en pré-progression ont donc été estimées en utilisant la valeur moyenne d'utilité en pré-

progression tous traitements confondus sans occurrence d'EI à laquelle a été soustrait un décrétement d'utilité lié à l'occurrence d'EI pondéré par le pourcentage de patients ayant eu un EI de grade 3-4. Après progression la valorisation de l'état de santé « survie post-progression » est identique entre les traitements (comme pour l'analyse de référence).

Les valeurs d'utilité testées dans ces scénarios sont récapitulées ci-dessous.

Tableau 24 : Scénarios de valorisation de la qualité de vie testés. Source : rapport technique de l'industriel.

Traitement	Scénario 1		Scénario 2	
	Pré-progression	Post-progression	Pré-progression	Post-progression
Nivolumab + ipilimumab	0,771	0,687	0,731	0,687
Sunitinib	0,727		0,720	
Pazopanib				
Temsirolimus				

Analyses en sous-groupe

La méthodologie et les sources sont identiques à l'analyse de référence conduite sur la population totale de l'indication : une valeur d'utilité commune aux différents traitements est attribuée aux états de santé (SSP et SPP) et une désutilité spécifique aux EI modélisés pour chaque traitement ainsi qu'au mode d'administration par voie IV est appliquée.

La différence par rapport à l'analyse de référence réside dans la population de patients de l'essai CheckMate-214 à partir de laquelle sont estimés les scores d'utilité, les patients des sous-groupes pronostic ayant ici été considérés. Le Tableau 25 résume les données d'utilité intégrées dans les analyses en sous-groupe selon le pronostic des patients. Les valeurs de désutilité sont identiques à celle de l'analyse en population totale et ne sont pas rappelées.

Tableau 25 : Synthèse des données de qualité de vie intégrées à la modélisation pour les analyses en sous-groupe de pronostic. Source : rapport technique de l'industriel.

Etat de santé	Score d'utilité	Source/justification
Pronostic intermédiaire		
Survie sans-progression	0,781	CheckMate-214 (EQ-5D-3L) deux bras confondus – pronostic intermédiaire
Survie post-progression	0,724	
Pronostic défavorable		
Survie sans-progression	0,624	CheckMate-214 (EQ-5D-3L) deux bras confondus – pronostic défavorable
Survie post-progression	0,533	

Analyse de la HAS

Les modalités de recueil des données de qualité de vie dans l'essai CheckMate-214 sont correctement décrites.

Les choix de valorisation des états de santé sont explorés en analyse de sensibilité.

Les hypothèses d'équivalence de valorisation des EI entre eux ne sont pas étayées (par exemple, à partir d'autres sources de la littérature ou d'avis d'experts).

Les hypothèses d'équivalence de durée médiane de résolution ne sont pas non plus justifiées et ne sont pas présentées.

L'absence de valorisation de la qualité de vie liée à certains EI de grade 3-4 est discutable. En particulier, pour le rash dont la durée médiane de résolution 7,710 semaines et laisse supposer un impact en termes de qualité de vie.

2.5. Mesure et valorisation des coûts

2.5.1. Coûts pris en compte

Les postes de coûts suivants ont été intégrés dans le modèle :

- Coût d'acquisition et d'administration des traitements ;
- Coût de traitement post-progression ;
- Coût du suivi des patients ;
- Coût de gestion des EI ;
- Coût de fin de vie.

Tous les coûts sont valorisés en Euro₂₀₁₈.

2.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

► Coûts d'acquisition

Les coûts d'acquisition en 1^{ère} ligne de traitement et en post-progression sont mesurés et valorisés pour les stratégies médicamenteuses suivantes :

- En 1^{ère} ligne de traitement : nivolumab + ipilimumab, sunitinib, pazopanib et temsirolimus ;
- En post-progression : nivolumab, sorafenib, cabozantinib, axitinib, everolimus, pazopanib et sunitinib.

Les dosages et posologies de chaque traitement proviennent des recommandations disponibles dans les résumés des caractéristiques des produits.

Les coûts d'acquisition sont valorisés sur la base des prix publics toutes taxes comprises (PPTTC) disponibles sur la base des médicaments et informations tarifaires de l'assurance maladie. Ils sont introduits sous la forme d'un coût par administration appliqué sur l'ensemble de la durée d'exposition au traitement.

L'honoraire de dispensation est ajouté au coût d'acquisition des traitements administrés par voie orale et délivrés en officine (1,02€ par boîte).

Les hypothèses suivantes sont posées pour calculer les coûts d'acquisition unitaire :

- Une hypothèse de gaspillage de 1,06% est considérée pour les traitements administrés par voie intraveineuse : nivolumab, ipilimumab et temsirolimus.
- Un poids de 79 kg est pris en compte pour calculer le coût des traitements dont la dose par injection dépend du poids : nivolumab et ipilimumab en phase d'induction.
- En phase de maintenance, le nivolumab est administré pour 50% des patients à une dose fixe de 240 mg toutes les 2 semaines et pour 50% des patients à une dose fixe de 480 mg toutes les 4 semaines.

En 1^{ère} ligne, la durée de traitement est considérée comme équivalente à la durée de survie sans progression, pour tous les traitements. L'information de la durée de traitement effective était disponible uniquement pour nivolumab + ipilimumab et sunitinib à partir de l'essai CheckMate 214. Dans les deux bras, considérer la durée de traitement équivalente à la durée de survie sans progression, revient à surestimer les coûts d'acquisition d'environ 3 mois dans les deux bras.

En 2^{ème} ligne de traitement, la durée d'exposition est fixée à 37,4 semaines pour tous les traitements post-progression. Cette durée moyenne de traitement provient de l'étude de marché réalisée en France sur la prise en charge du cancer du rein métastatique (analyse de l'utilisation des différents traitements selon la ligne de traitement, mesure de l'utilisation réelle des produits en termes de posologies et durées de traitement).

Tableau 26 : synthèse des coûts de traitements. Source : rapport technique de l'industriel.

Ligne de traitement	Traitement	Mode d'administration	Posologie	Prix PPTC	Prix par unité (cp ou mg)	Coût par administration	Coût par semaine
1 ^{ère} ligne	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)	10,34€ /mg	2 476,41€ (3 semaines de tt, avec gaspillage de 1,06%)	825,47€
1 ^{ère} ligne et 2 ^{ème} ligne			Phase de maintenance : 240 mg toutes les 2 semaines (50%) 480 mg toutes les 4 semaines (50%)	2 481,18€ 4 962,36€		2481,18€ 4 962,36€	1 240,59€
1 ^{ère} ligne	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	4 679,43 € (3 semaines de tt, avec gaspillage de 1,06%)	1 559,81€
1 ^{ère} ligne	Temsirolimus	IV	25 mg toutes les semaines	727,77€ (25 mg/ml flacon de 1,2ml)	24,26€ /mg	612,97€	612,97€
1 ^{ère} ligne et 2 ^{ème} ligne	Pazopanib	Oral	800 mg/jour	1 455,87€ (boite de 30cp 400mg) 2 815,41€ (boite de 60 cp 400 mg)	0,118€ /mg	94,71€	663€
1 ^{ère} ligne et 2 ^{ème} ligne	Sunitinib	Oral	50 mg/jour (4 semaines consécutives de traitement, suivie de 2 semaines de pause)	4 389,67€ (boite de 28 cp 50 mg)	3,135€ /mg	156,77€	731,61€
2 ^{ème} ligne	Axitinib	Oral	10 mg / jour	3 331,16€ (boite de 56 cp 5 mg)	11,897€ /mg	118,97€	832,79€
2 ^{ème} ligne	Everolimus	Oral	10 mg / jour	2 400,47€ (boite de 30 cp 10 mg)	8,005€ /mg	80,05€	560,35€
2 ^{ème} ligne	Sorafénib	Oral	800 mg / jour	2 999,34€ (boite de 112 cp 200 mg)	0,134€ /mg	107,12€	749,84€
2 ^{ème} ligne	Cabozantinib	Oral	60 mg / jour	6 359,41€ (boite de 30 cp 60 mg)	3,533€ /mg	211,98€	1 483,86€

► Coûts d'administration

Pour l'ensemble des thérapies administrées par voie intraveineuse, les coûts d'administration ont été estimés par le coût moyen d'un séjour pour chimiothérapie en séance (GHM 28Z07Z), l'hospitalisation de jour étant le mode principal d'administration pour ce type de traitements.

La répartition de la prise en charge entre les établissements publics et privés provient de l'étude de Maroun et al qui estime que 80% des patients atteints de CCR étaient hospitalisés dans le secteur public. La chimiothérapie en séance est ensuite valorisée par l'ENC de 2016, après retranchement des coûts des produits sur la liste en sus et prise en compte des coûts de structure.

Le coût moyen d'administration est estimé à 540,31€₂₀₁₈. Les coûts de transport ne sont pas ajoutés pour chaque administration. Ils sont pris en compte dans les coûts de suivi à partir de l'étude de Maroun et al.

Tableau 27 : Coûts d'administration pour le traitement administrés par voie intraveineuse. Source : rapport technique de l'industriel.

Secteur	Coût total (€2016)	Coût total – coût des molécules en sus	Coût €2018	Coût pondéré public/privé
Public	1 161 €	574 €	586,71 €	540,31 €
Privé	962 €	347 €	354,69 €	

► Coûts des traitements post-progression

Les proportions de patients recevant au moins un traitement post-progression sont estimées à partir des données observées dans l'essai CheckMate 214 pour les bras nivolumab + ipilimumab et sunitinib :

- 47,5% des patients du bras nivolumab + ipilimumab ont reçu un traitement systémique ultérieur après progression ;
- 61,5% des patients du bras sunitinib ont reçu un traitement systémique ultérieur après progression.

Un taux moyen de 54% de patients ayant recours à des traitements systémiques après progression a été appliqué quel que soit le traitement pris en 1^{ère} ligne. En analyse de sensibilité, une proportion de 74,6% de patients bénéficiant d'un traitement de 2^{ème} ligne est testée ; cette proportion provient d'une étude française (Thiery-Vuillemin et al, 2019).

Les répartitions des traitements ultérieurs issues de l'essai CheckMate 214 sont présentées dans le tableau ci-dessous pour les traitements de 1^{ère} ligne nivolumab + ipilimumab et sunitinib. Pour les autres traitements considérés en 1^{ère} ligne (pazopanib et temsirolimus), la même répartition que celle observée pour sunitinib est appliquée.

Tableau 28 : Répartition des traitements post-progression issue de l'essai CheckMate 214. Source : rapport technique de l'industriel.

Traitements post-progression	Post nivolumab + ipilimumab	Post Sunitinib
Axitinib	34 %	36 %
Cabozantinib	22 %	16 %
Everolimus	17 %	18 %
Nivolumab	10 %	56 %
Pazopanib	35 %	9 %
Sunitinib	47 %	16 %

Ces répartitions, une fois pondérées pour que la somme soit égale à 100%, ne sont pas totalement transposables à ce qui est observé en pratique française. L'étude de marché réalisée en France indique une proportion plus importante de patients traités par nivolumab et cabozantinib en 2^{ème}

ligne métastatique post-sunitinib et une proportion moindre traitée par sunitinib, axitinib, pazopanib et everolimus. La répartition des traitements post-progression observée dans l'étude de marché est testée en analyse de sensibilité.

Tableau 29 : Répartition des traitements post-progression issue de l'étude de marché – analyse en scénario. Source : réponses aux questions techniques.

Traitement de 1 ^{ère} ligne	Traitement de 2 ^{ème} ligne						
	Nivolumab	Sorafénib	Cabozantinib	Axitinib	Everolimus	Pazopanib	Sunitinib
Nivolumab + ipilimumab	6%	3%	13%	20%	10%	21%	20%
Sunitinib	51%	3%	21%	16%	5%	2%	2%
Pazopanib	51%	3%	21%	16%	5%	2%	2%
Temsirolimus	51%	3%	21%	16%	5%	2%	2%

Un coût total associé aux traitements ultérieurs est appliqué à chaque traitement de 1^{ère} ligne en prenant en compte les éléments suivants :

- les coûts d'acquisition calculés pour une semaine de traitement dans le Tableau 26 ;
- en considérant une durée moyenne de traitement de 37,4 semaines ;
- en appliquant la répartition des traitements ultérieurs ;
- en considérant que 54% des patients ont recours à au moins un traitement systémique ultérieur.

Ce coût total est appliqué en une fois dans l'état post-progression.

Tableau 30 : Coûts des lignes ultérieures de traitement en post-progression en fonction du traitement de 1^{ère} ligne. Source : modèle Excel.

Traitements de 1 ^{ère} ligne	Coût d'acquisition des traitements post-progression (en prenant en compte une durée de traitement de 37,4 semaines)	Coût d'administration	Coût total
Nivolumab + ipilimumab	29 011 €	389 €	29 399 €
Sunitinib	30 669 €	2 287 €	32 956 €
Pazopanib	30 669 €	2 287 €	32 956 €
Temsirolimus	30 669 €	2 287 €	32 956 €

► Coûts de suivi associés aux traitements

Les coûts de suivi des patients sont issus d'une publication de Maroun et al.⁹. 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^{ère} ligne de traitement métastatique.

Cette publication 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. Afin d'éviter des doublons, certains postes de coûts ne sont pas intégrés dans la présente évaluation pour mesurer et valoriser les coûts de suivi : les prescriptions médicamenteuse et les hospitalisations.

⁹ Maroun R, Fleury L, Nachbaur G, Maunoury F, Vanhille JL, Durand-Zaleski I. Real-world costs and outcomes in metastatic renal cell carcinoma patients treated with targeted therapies: a cohort study from the French health insurance database. Curr Med Res Opin. 2017 Oct;33(10):1755-1762. doi:10.1080/03007995.2017.1360850. Epub 2017 Aug 7. PubMed PMID: 28748721

Tableau 31 : Coûts de suivi des patients atteints d'un carcinome à cellules rénales métastatique. Source : rapport technique de l'industriel.

Type de coûts	Coût moyen mensuel par patient avant progression	Coût moyen mensuel par patient post-progression	
Consultations	70 €	58 €	Pris en compte
Soins infirmiers	65 €	85 €	Pris en compte
Prescriptions	2 814 €	1 716 €	Non pris en compte
Thérapies ciblées orales	2 612 €	1 487 €	Non pris en compte
Autres prescriptions	202 €	229 €	Non pris en compte
Actes médicaux et imageries	59 €	36 €	Pris en compte
Bilans biologiques	65 €	58 €	Pris en compte
Dispositifs médicaux	87 €	94 €	Pris en compte
Autres	46 €	51 €	Pris en compte
Hospitalisations	2 019 €	3 087 €	Non pris en compte
Arrêts maladies	210 €	198 €	Non pris en compte
Transports médicaux	162 €	157 €	Pris en compte

Le coût de suivi des patients est estimé à 566,27 €₂₀₁₈ par mois en pré-progression et 550,94 €₂₀₁₈ en post-progression, soit respectivement 130,26 €₂₀₁₈ et 126,70 €₂₀₁₈ par semaine.

► Coûts de prise en charge des événements indésirables

Les événements indésirables pris en compte sont les EI tous grades confondus et toutes causes, survenus au cours de l'essai CheckMate-214 dans au moins un des deux bras (nivolumab + ipilimumab ou sunitinib) avec une fréquence supérieure ou égale à 20%

Les EI ont été valorisés à partir de l'étude de Mickisch et al.¹⁰ qui avait pour objectif d'estimer le coût des EI des patients atteints d'un carcinome à cellules rénales recevant un traitement de 1^{ère} ligne en France. Pour les coûts non estimés dans la publication de Mickisch, des hypothèses sont posées.

Les coûts estimés pour les EI sont appliqués aux fréquences de survenue associées à chaque événement et sont appliqués une seule fois dans le modèle.

Tableau 32 : Coûts des événements indésirables. Source : rapport technique de l'industriel.

Effets indésirables	Grade	Coûts en € ₂₀₁₈	Source
Anémie	1-2 3-4	1 740,67 4 386,88€	Mickisch G et al. 2010
Arthralgie	1-2 3-4	39,13€ 984,92€	Mickisch G et al. 2010
Diarrhée	1-2 3-4	45,84€ 2 762,48€	Mickisch G et al. 2010
Diminution de l'appétit	1-2 3-4	40,25€ 2 136,42€	Mickisch G et al. 2010
Dysgueusie	1-2 3-4	0€ 0€	Hypothèse
Dyspepsie	1-2 3-4	81,61€ 673,01€	Medic'AM 2017, PMSI
Fatigue	1-2 3-4	40,25€ 2 136,42€	Mickisch G et al. 2010

¹⁰ Mickisch G, Gore M, Escudier B et al. Costs of managing adverse events in the treatment of first-line metastatic renal cell carcinoma: bevacizumab in combination with interferon-α2a compared with sunitinib. British Journal of Cancer 2010;102:80 – 86.

Hypertension	1-2 3-4	167,69€ 2922,35€	Mickisch G et al. 2010
Hypothyroïdisme	1-2 3-4	63,30€ 63,30€	Medic'AM 2017
Maux de tête	1-2 3-4	35,77€ 1 360,56€	Mickisch G et al. 2010
Nausée	1-2 3-4	81,61€ 673,01€	Mickisch G et al. 2010
Neutropénie	1-2 3-4	556,74€ 4 954,81€	Mickisch G et al. 2010
Prurit	1-2 3-4	34,66€ 1 405,28€	Mickisch G et al. 2010
Pyrexie	1-2 3-4	87,20€ 2 499,76€	Mickisch G et al. 2010
Rash	1-2 3-4	34,66€ 1 405,28€	Mickisch G et al. 2010
Stomatite	1-2 3-4	34,66€ 2 638,39€	Mickisch G et al. 2010
Syndrome mains-pieds	1-2 3-4	39,13€ 984,92€	Mickisch G et al. 2010
Toux	1-2 3-4	31,24€ 31,24€	Hypothèse
Vomissements	1-2 3-4	81,61€ 673,01€	Mickisch G et al. 2010

► Coûts de fin de vie

L'estimation du coût de fin de vie dépend :

- du lieu où sont réalisés les soins palliatifs : MCO dans 81,5% des cas, SSR dans 18,5% des cas, d'après les données de l'ATIH ;
- du statut de l'établissement dans lequel sont réalisés les soins palliatifs : 80% dans le public, 20% dans le privé d'après la publication de Maroun et al. ;
- de la proportion de décès en soins palliatifs : 59,3% d'après la publication de Maroun et al. ; les autres patients décèdent a priori au domicile, en maison de retraite, en EHPAD, etc.

Ce coût unique est appliqué au dernier cycle avant le décès et est valorisé à partir des ENC correspondantes.

Tableau 33 : Estimation d'un coût de fin de vie. Source : rapport technique de l'industriel.

Lieu de réalisation des soins palliatifs		Coût €2018	Coût pondéré public/privé (80%/20%)	Coût pondéré MCO/SSR (81,5%/18,5%)
Etablissements MCO (GHS 23Z02E et 23Z02T)	Public Privé	7 881,74€ 7 116,20€	7 728,63€	8 111,94%
Etablissements SSR (GHS 2303A1, 2303B1 et 2303C1)	Public Privé	10 418,66€ € 7 647,91€	9 868,91€	
Coût pondéré par la proportion de décès en soins palliatif (59.3%)		4 810,38€ ₂₀₁₈		

Intégration dans le modèle

Le tableau ci-dessous récapitule les coûts appliqués par poste de coût selon le traitement reçu.

Tableau 34 : Synthèse des coûts intégrés dans la modélisation. Source : rapport technique de l'industriel.

	Coûts	Sources, hypothèses
Coût d'acquisition hebdomadaire (PPTTC) - traitements L1		
Nivolumab + ipilimumab - induction (toutes les 3 semaines jusqu'à 4 doses) - maintenance (nivolumab jusqu'à progression)	- 825,47€ + 1 559,81 € - 1 240,59 €	- Prix revendiqué - Poids moyen des patients français dans CheckMate-214 (79kg) - Traitement jusqu'à progression - Posologie en phase de maintenance : hypothèse 50% à 240mg toutes les 2 semaines et 50% à 480 mg toutes les 4 semaines - Perte de reliquats : 1,06% - poster Cornic et al. 2016
Temsirolimus	612,97€	- Prix : BdM_IT - Poids moyen des patients français dans CheckMate-214 (79kg) - Traitement jusqu'à progression - Perte de reliquats : 1,06% - poster Cornic et al. 2016
Sunitinib	731,61€	- Prix : BdM_IT
Pazopanib	663€	- Traitement jusqu'à progression
Coût d'administration		
Administration par voie intraveineuse	540,31€	- GHM 28Z07Z - ENC 2016 - Répartition public/privé : Maroun et al. 80%/20%
Coût de suivi hebdomadaire des patients		
- Avant progression	556,27€	Maroun et al
- Après progression	550,94€	
Coûts de gestion des EI		
Nivolumab + ipilimumab	4 495,81€	- Valorisation : Mickisch et al 2010 - Hypothèse
Temsirolimus	4 567€	
Sunitinib	5 029,94€	
Pazopanib	3 036,79€	
Coûts d'acquisition hebdomadaire (PPTTC) - traitements post-progression (L2+)		
Axitinib	832,79€	
Cabozantinib	1 483,86€	
Everolimus	560,35€	
Nivolumab	1 240,59€	
Pazopanib	663€	
Sunitinib	731,61€	
Coût total post nivolumab + ipilimumab	29 399€	Durée de traitement post-progression de 37,4 semaines Appliqué en 1 fois
Coût total post autres traitements de 1 ^{ère} ligne	32 956€	
Coût de fin de vie	4 810,38€	- Répartition public/privé : 80% / 20% Cf. Maroun et al - Répartition MCO / SSR : 81,5% / 18,5% cf. ATIH - % décès en soins palliatifs : 59,3% Cf. Maroun et al.

Analyse de la HAS

Coût des traitements post-progression

La méthode pour estimer les coûts de traitement post-progression manque de clarté.

Le sorafénib n'est pas observé dans l'essai CheckMate 214 comme traitement ultérieur après progression, puisqu'il n'apparaît pas dans le tableau 47 des répartitions. Cependant, le sorafénib est un traitement de 2^{ème} ligne à prendre en compte. En analysant le modèle Excel, il apparaît que le sorafénib est bien pris en compte dans 6% des cas post nivolumab + ipilimumab et dans 2% des cas pour les autres traitements de 1^{ère} ligne. La source pour fixer ces pourcentages de recours au sorafénib n'est pas précisée.

Les coûts totaux moyens pondérés post-progression présentés dans le tableau 48 du rapport technique n'ont pas pu être utilisés car ils ne prennent pas en compte le sorafénib et ces coûts sont estimés uniquement pour les traitements de 1^{ère} ligne nivolumab + ipilimumab et sunitinib. Les éléments pour pouvoir appréhender les coûts de traitements post-progression ont dû être recherchés dans la modèle Excel.

Des analyses en scénario sont réalisées pour tester l'impact de la proportion de patients recevant une 2^{ème} ligne de traitement et de la répartition de ces traitements post-progression sur les résultats d'efficacité. L'impact de ces choix peut être considéré comme mineur.

Coût de suivi

Les coûts de suivi ont été estimés à partir de l'étude française de Maroun et al. Cette étude avait en effet été suggérée au moment de l'échange technique, à titre de validation ou pour estimer les coûts d'entrée du modèle. Une discussion justifiant le choix de cette source de donnée pour estimer les coûts de suivi en analyse de référence était nécessaire. Notamment, il n'est pas fait la distinction, au niveau des ressources consommées, entre le suivi des traitements et le suivi de la maladie. Une discussion était attendue sur la validation des ressources consommées par rapport aux recommandations disponibles.

Coût des transports

La source pour estimer les coûts de transport associés aux soins palliatifs n'est pas précisée.

Coût de fin de vie

La possibilité de réaliser les soins palliatifs en Hospitalisation à domicile (HAD) n'a pas été prise en compte.

2.6. Validation

Validation interne

Un contrôle qualité a été conduit par l'industriel : vérification que les calculs mathématiques étaient corrects et cohérents avec les spécifications du modèle.

La validité interne du modèle a été évaluée par des tests fonctionnels, des tests sur les données d'entrée du modèle, tests sur des valeurs extrêmes, tests à zéro et tests de scénario.

Validation externe

Aucune validation externe n'est réalisée.

Analyse de la HAS

Aucune validation externe n'a été proposée par l'industriel sur l'argument que la prise en charge du carcinome à cellules rénales après échec d'un traitement antérieur a été fortement modifiée en 2016, avec l'arrivée concomitante de nivolumab et de cabozantinib.

A titre de validation, l'étude SANTORIN (suivie en vie réelle des patients traités par sunitinib en France) et l'étude de Maroun et al. (analyse des patients atteints de carcinome à cellules rénales traités par ITK en Ile de France) peuvent être utilisées de façon exploratoire bien que des patients avec un pronostic favorable soient inclus dans ces deux études (% non connus) :

- l'étude SANTORIN estime que 16,4% [12,5 ; 20,9] des patients n'avaient pas progressé à 2 ans après la mise sous traitement.
- l'étude de Maroun estime qu'environ 15% des patients traités par sunitinib n'avaient pas progressé après 24 mois de traitement.

La modélisation mise en œuvre dans le présent dossier estime que 21,1% et 9,4% de patients n'ont pas progressé à 2 ans et à 3 ans dans le bras sunitinib. Ces taux sont de 32,2% et 19,9% pour l'association nivolumab + ipilimumab. La modélisation mise en œuvre semble ainsi surestimer les durées de survie sans progression, sachant notamment que les patients à pronostic favorable, qui ont une survie sans progression supérieure, ne sont pas pris en compte dans la présente modélisation.

En termes de survie globale, l'étude de Thiery-Vuillemin et al peut être utilisée pour valider les proportions de patients encore en vie sur des durées courtes, ce qui permet de s'affranchir en grande partie de la question de l'impact sur la survie globale des traitements de 2^{ème} ligne apparus après 2016 et qui ne sont pas pris en compte dans l'étude de Thiery-Vuillemin.

L'étude de Thiery-Vuillemin est une étude rétrospective sur tous les patients ayant un carcinome à cellules rénales confirmé et débutant une 1^{ère} ligne de traitement métastatique entre 2007 et 2015, à l'hôpital de Besançon. L'objectif de cette étude était d'évaluer les facteurs qui peuvent influencer sur la survie globale. Les patients ont reçu dans plus de 80% des cas des traitements anti-angiogénique (sunitinib, sorafénib, bevacizumab, axitinib ou pazopanib) en 1^{ère} ligne métastatique.

La proportion de patients encore en vie à 2 ans était :

- d'environ 50% chez les patients avec un pronostic intermédiaire et de moins de 25% chez les patients avec un pronostic défavorable dans l'étude de Thiery-Vuillemin.
- de 61,5% chez les patients avec un pronostic intermédiaire et 26,3% chez les patients avec un pronostic défavorable dans le bras sunitinib estimés par la présente évaluation.
- de 65,3% chez les patients avec un pronostic intermédiaire et 33,5% chez les patients avec un pronostic défavorable dans le bras pazopanib estimés par la présente évaluation.

Les proportions estimées pour les bras comparateurs sont supérieures par rapport à ce qui est retrouvé dans la littérature ; les résultats sur les sous-groupes doivent être pris avec précaution et uniquement à titre exploratoire.

2.7. Résultats présentés par l'industriel

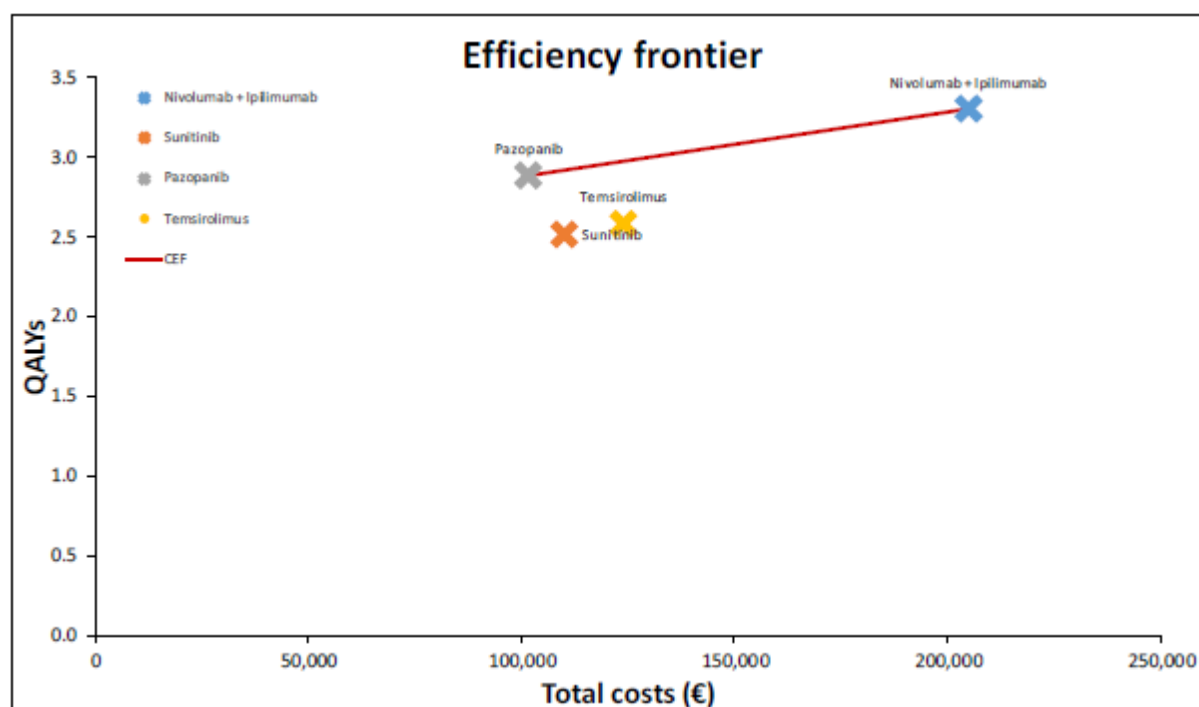
2.7.1. Résultats de l'étude d'efficacité

Population totale de l'indication

Tableau 35 : résultats d'efficacité - population totale de l'indication. Source : rapport technique de l'industriel.

Intervention	Coût total	Années de vie	QALY	Δ Coûts	ΔAVG	ΔQALY	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)
Pazopanib	101 445 €	4,12	2,89	Référence				
Sunitinib	109 824 €	3,59	2,51	8 379 €	-0,53	-0,38	Dominé	Dominé
Temsirolimus	123 814 €	3,70	2,58	22 368 €	-0,42	-0,30	Dominé	Dominé
Nivolumab + ipilimumab	204 666 €	4,69	3,30	103 220 €	0,57	0,42	180 392	248 568

Figure 14 : Frontière d'efficacité – population totale de l'indication. Source rapport technique de l'industriel.



Pronostic intermédiaire

Tableau 36 : résultats d'efficacité – pronostic intermédiaire. Source : rapport technique de l'industriel.

Intervention	Coût total	Années de vie	QALY	Δ Coûts	ΔAVG	ΔQALY	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)
Pazopanib	112 480 €	4,52	3,33	Référence				
Sunitinib	126 972 €	4,03	2,98	14 492 €	-0,48	-0,35	Dominé	Dominé
Nivolumab + ipilimumab	246 892 €	5,04	3,75	134 413 €	0,52	0,41	256 456	325 096

Figure 15 : Frontière d'efficience – pronostic intermédiaire. Source rapport technique de l'industriel.

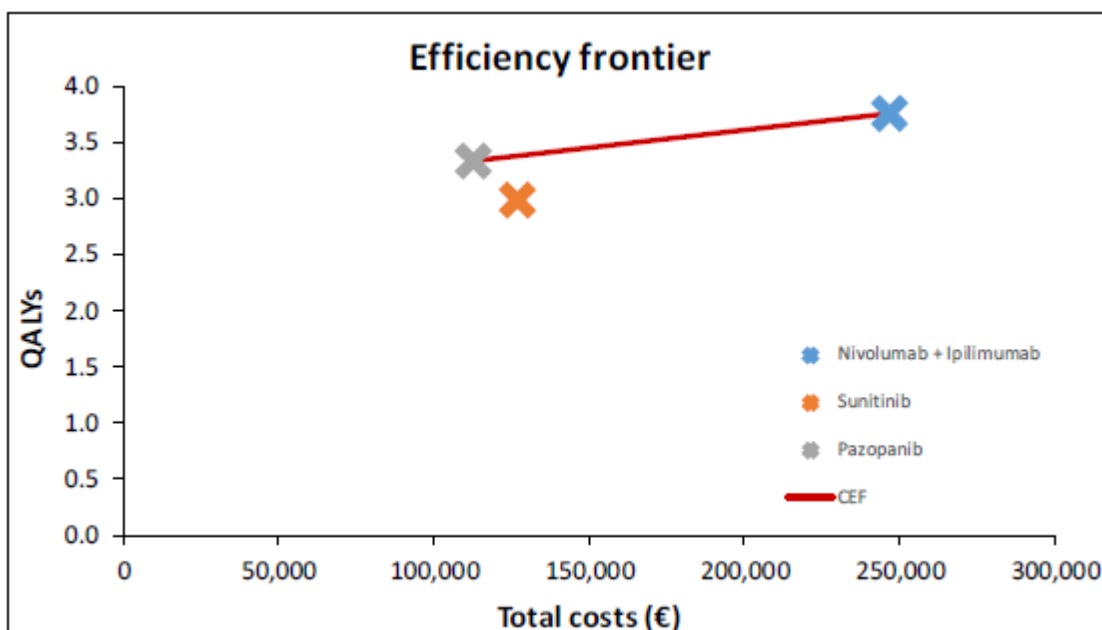
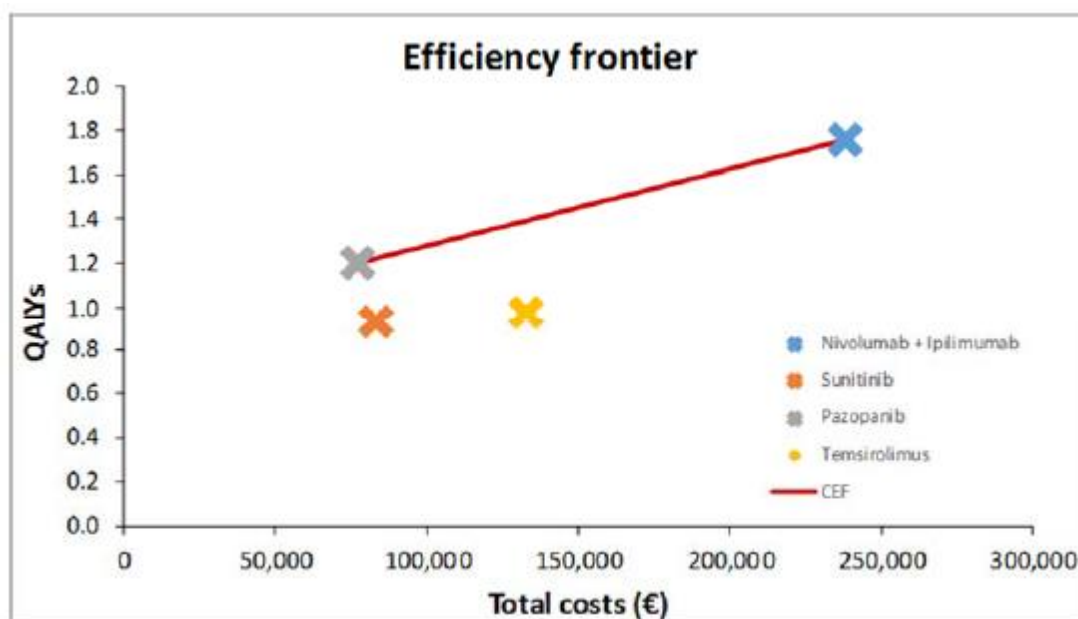
*Pronostic défavorable*

Tableau 37 : résultats d'efficience – pronostic défavorable. Source : rapport technique de l'industriel.

Intervention	Coût total	Années de vie	QALY	Δ Coûts	ΔAVG	ΔQALY	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)
Pazopanib	76 999 €	2,14	1,20	Référence				
Sunitinib	83 301 €	1,66	0,93	6 302 €	-0,48	-0,27	Dominé	Dominé
Temsirolimus	132 438 €	1,64	0,98	55 439 €	-0,50	-0,22	Dominé	Dominé
Nivolumab + ipilimumab	238 196 €	2,95	1,75	161 197 €	0,80	0,56	200 490	288 927

Figure 16 : Frontière d'efficience – pronostic défavorable. Source rapport technique de l'industriel.



2.7.2. Résultats de l'analyse de coût

Tableau 38 : résultats de l'analyse de coûts - population totale de l'indication. Source : rapport technique de l'industriel.

Intervention	Acquisition	Administration	EI	Suivi	Traitements ultérieurs	Total
Pazopanib	35 620 €	0 €	3 037 €	31 163 €	31 626 €	101 445 €
Sunitinib	45 771 €	0 €	5 030 €	27 887 €	31 435 €	109 824 €
Temsirolimus	31 381 €	27 661 €	4 567 €	28 520 €	31 685 €	123 814 €
Nivolumab + ipilimumab	120 513 €	17 312 €	4 496 €	34 878 €	27 467 €	204 666 €

Tableau 39 : résultats de l'analyse de coûts – pronostic intermédiaire. Source : rapport technique de l'industriel.

Intervention	Acquisition	Administration	EI	Suivi	Traitements ultérieurs	Total
Pazopanib	44 454 €	0 €	3 037 €	33 731 €	31 258 €	112 480 €
Sunitinib	60 360 €	0 €	5 030 €	30 788 €	30 794 €	126 972 €
Nivolumab + ipilimumab	155 923 €	23 063 €	4 496 €	37 198 €	26 213 €	246 892 €

Tableau 40 : résultats de l'analyse de coûts – pronostic défavorable. Source : rapport technique de l'industriel.

Intervention	Acquisition	Administration	EI	Suivi	Traitements ultérieurs	Total
Pazopanib	23 204 €	0 €	3 037 €	18 682 €	32 076 €	76 999 €
Sunitinib	30 714 €	0 €	5 030 €	15 672 €	31 885 €	83 301 €
Temsirolimus	43 229 €	38 105 €	4 567 €	15 625 €	30 912 €	132 438 €
Nivolumab + ipilimumab	159 755 €	24 055 €	4 496 €	24 066 €	25 824 €	238 196 €

2.7.3. Résultats de santé

Tableau 41 : résultats de santé - population totale de l'indication. Source : rapport technique de l'industriel.

Intervention	Années de vie	QALY SSP	QALY SPP	Décrément d'utilité	QALY Totaux
Pazopanib	4,12	0,76	2,12	-0,01	2,89
Sunitinib	3,59	0,85	1,66	-0,03	2,51
Temsirolimus	3,70	0,71	1,87	-0,02	2,58
Nivolumab + ipilimumab	4,69	1,23	2,08	-0,02	3,30

Tableau 42 : résultats de santé – pronostic intermédiaire. Source : rapport technique de l'industriel.

Intervention	Années de vie	QALY SSP	QALY SPP	Décrément d'utilité	QALY Totaux
Pazopanib	4,52	1,00	2,34	-0,01	3,33
Sunitinib	4,03	1,22	1,79	-0,03	2,98
Nivolumab + ipilimumab	5,04	1,72	2,05	-0,03	3,75

Tableau 43 : résultats de santé – pronostic défavorable. Source : rapport technique de l'industriel.

Intervention	Années de vie	QALY SSP	QALY SPP	Décrément d'utilité	QALY Totaux
Pazopanib	2,14	0,42	0,78	-0,01	1,20
Sunitinib	1,66	0,49	0,47	-0,03	0,93
Temsirolimus	1,64	0,84	0,15	-0,02	0,98
Nivolumab + ipilimumab	2,95	1,43	0,35	-0,03	1,75

2.8. Analyse de l'incertitude

2.8.1. Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

Tableau 44 : Analyses en scénarios sur les choix et hypothèses de modélisation. Source : rapport technique de l'industriel.

Hypothèse/choix méthodologique testé	RDCR (€/QALY) vs pazopanib (variation par rapport à l'analyse de référence)		
	Population totale de l'indication Référence 248 568	Pronostic intermédiaire Référence 325 096	Pronostic défavorable Référence 288 927
Horizon temporel			
13 ans	262 694 (+5,7%)	335 862 (+3,31%)	291 607 (+0,93%)
17 ans	238 228 (-4,2%)	317 435 (-2,36%)	286 918 (-0,70%)
Taux d'actualisation (coûts et QALY)			
0%	213 773 (-14%)	295 101 (-9,23%)	278 658 (-3,55%)
2,5%	235 375 (-5,3%)	313 555 (-3,55%)	284 983 (-1,37%)
6%	266 374 (+7,2%)	340 989 (+4,89%)	294 339 (+1,87%)
Durée de traitement maximale			
Maximum 96 semaines pour nivolumab + ipilimumab (SSP pour les comparateurs)	134 953 (-45,7%)	116 049 (-64,30%)	106 957 (-62,98%)

Maximum 24 mois pour tous les traitements	154 789 (-37,7%)	151 026 (-53,54%)	117 983 (-59,17%)
Poids moyen des patients : 82kg (CheckMate-214)	251 095 (+1,0%)	326 773 (+0,52%)	293 685 (+1,65%)
Proportion de patients traités par nivolumab 240mg toutes les 2 semaines vs 480mg toutes les 4 semaines 80%/20% 0%/100% 100%/0%	256 737 (+3,3%) 234 952 (-5,5%) 262 183 (+5,5%)	336 190 (+3,41%) 306 606 (-5,69%) 343 586 (+5,69%)	297 447 (+2,95%) 274 727 (-4,91%) 303 127 (+4,91%)
Utilisation des reliquats Maximale (pas de perte) Perte totale	247 862 (-0,3%) 259 598 (+4,4%)	324 385 (-0,22%) 335 238 (3,12%)	288 448 (-0,17%) 299 840 (+3,78%)
Prix de nivolumab : 9,82 €/mg (-5%)	237 584 (-4,4%)	309 783 (-4,71%)	277 124 (-4,09%)
Prix d'ipilimumab : 55,68 €/mg (-5%)	246 392 (-0,9%)	322 902 (-0,67%)	287 448 (-0,51%)
Prix de nivolumab et d'ipilimumab 9,82 €/mg et 55,68 €/mg (-5%) 9,31 €/mg et 52,75 €/mg (-10%)	235 407 (-5,3%) 222 247 (-10,6%)	307 589 (-5,39%) 290 083 (-10,77%)	275 644 (-4,60%) 262 361 (-9,19%)
Extrapolation de la SG : spline 1 knot normal pour sunitinib et HR (polynômes fractionnaires) pour les autres traitements	228 531 (-8,1%)	315 397 (-2,98%)	229 912 (-20,43%)
Extrapolation de la SSP : spline 1 knot normal pour sunitinib et HR (polynômes fractionnaires) pour les autres traitements KM jusqu'à 17 mois puis extrapolation Gamma pour sunitinib et HR (polynômes fractionnaires) pour les autres traitements KM jusqu'à 17 mois puis extrapolation Weibull pour sunitinib et HR (polynômes fractionnaires) pour les autres traitements	359 247 (+44,5%) 233 357 (-6,1%) 236 682 (-4,8%)	404 040 (+24,28%) Loi Gamma dès t=0 402 410 (+23,78%) Loi exponentielle à 17 mois 260 919 (-19,74%)	221 794 (-23,24%) Loi log-normal dès t=0 275 329 (-4,71%) Loi exponentielle à 17 mois 210 507 (-27,14%)
HR SG et SSP pazopanib vs sunitinib : hypothèse d'équivalence (HR=1)	131 761 (-47,0%)	171 608 (-47,21%)	199 857 (-30,83%)
Valeur d'utilité (cf Tableau 24) SSP : valeur spécifique au traitement (CheckMate-214) et SPP : valeur commune aux traitements SSP : valeur commune aux traitements + désutilité (CheckMate-214) et SPP : valeur commune aux traitements	209 988 (-15,5%) 238 789 (-3,9%)	267 868 (-17,60%) 335 995 (-3,35%)	236 845 (-18,03%) 212 596 (-26,4%)
Traitements ultérieurs : non pris en compte	258 581 (+4,0%)	337 297 (+3,75%)	300 132 (+3,88%)
Patients recevant des traitements ultérieurs : 74,6%	244 748 (-1,5%)	320 442 (-1,43%)	284 653 (-1,48%)
Répartition des traitements ultérieurs : Données françaises (+ajustement après nivolumab+ipilimumab) Distribution identique : 50% axitinib et 50% cabozantinib	239 282 (-3,7%) 257 153 (+3,5%)	316 789 (-2,56%) 334 080 (+2,76%)	266 995 (-7,59%) 296 153 (+2,50%)
Coût de suivi : micro-costing	241 104 (-3,0%)	317 769 (-2,25%)	280 080 (-3,06%)
Effet traitement relatif : utilisation de HR fixes à la place de ceux estimés via la méthode des polynômes fractionnaires	145 163 (-41,6%)	155 517 (-52,16%)	208 743 (-27,75%)

Dans la population totale de l'indication, les analyses modifiant le RDCR de plus de 15% par rapport à l'analyse de référence sont :

- Les analyses en scénario faisant varier la durée maximale de traitement de l'association nivolumab + ipilimumab (maximum 96 semaines) ou de tous les traitements (maximum 24 mois), qui réduisent le RDCR de respectivement 45,7% et de 37,7%.
Dans l'analyse de référence, les durées de traitement sont estimées à partir de la courbe de survie sans progression extrapolée de sunitinib et l'application de HR issus de la méta-analyse en réseau pour les autres comparateurs. Avec cette méthode, environ 19% des patients seraient encore traités par l'association nivolumab + ipilimumab au-delà de 2 ans. Pour sunitinib, ils ne seraient que 7,6%.
Dans les analyses en scénario, la diminution sensible du RDCR est due principalement à la l'absence de prise en compte des coûts d'acquisition au-delà de 2 ans.
- L'analyse avec la fonction spline 1-knot normal retenue pour extrapoler la SSP de sunitinib. Le choix de cette fonction augmente le RDCR de 45%. Cette extrapolation est jugée peu plausible cliniquement dans la mesure où elle surestimerait la SSP de sunitinib. D'après les données identifiées dans la littérature, seuls 3,3% des patients traités par sunitinib n'ont pas progressé après 48 mois de suivi alors que selon l'extrapolation spline 1-knot normal, ils seraient près de 15%.
- L'analyse considérant une efficacité identique (SG et SSP) entre pazopanib et sunitinib.
- Les analyses faisant varier les valeurs d'utilité utilisées. En retenant des valeurs d'utilité spécifiques au traitement pour l'état de santé pré-progression issues de l'essai CheckMate-214 (et une hypothèse d'équivalence au sunitinib pour pazopanib et temsirolimus), le RDCR est diminué de 15,5%.
- L'analyse en scénario réalisée en retenant l'approche de méta-analyse en réseau fondée sur la vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques considérant des HR constants dans le temps. Dans cette analyse, le RDCR diminue de -42% par rapport à l'analyse de référence.

Afin de compléter les analyses sur les prix de nivolumab et d'ipilimumab, les Figure 17 et Figure 18 présentent les variations du RDCR en fonction des prix d'ipilimumab et nivolumab.

Figure 17 : Variation du RDCR en fonction du prix de nivolumab (population totale de l'indication). Source : rapport technique de l'industriel.

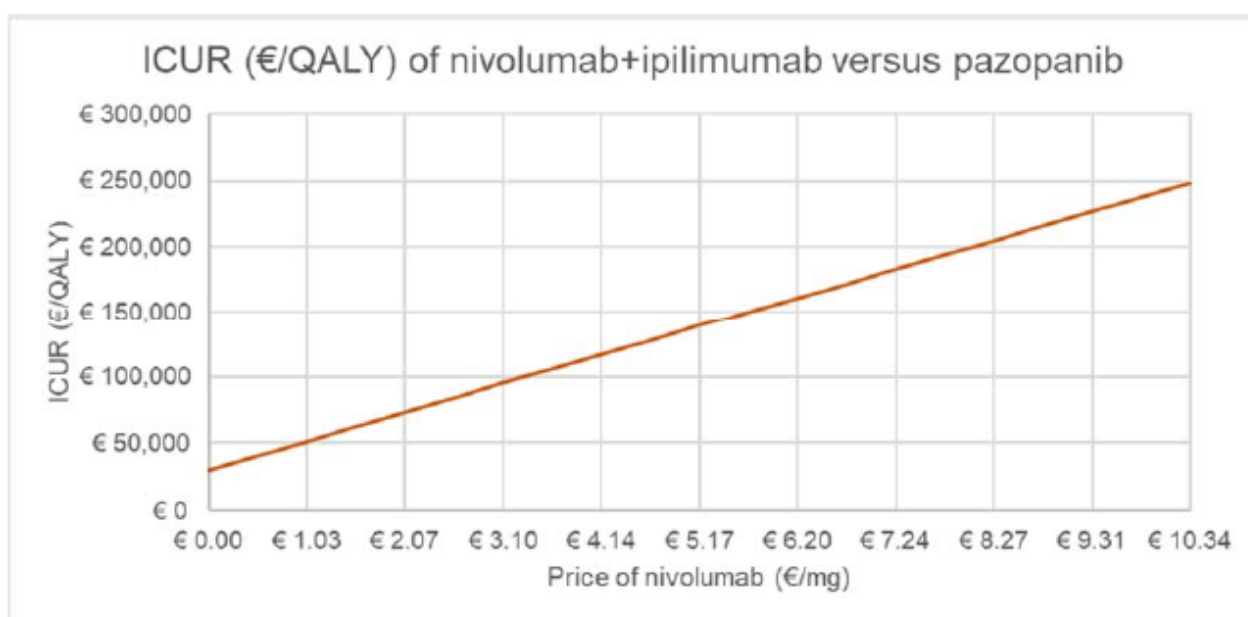
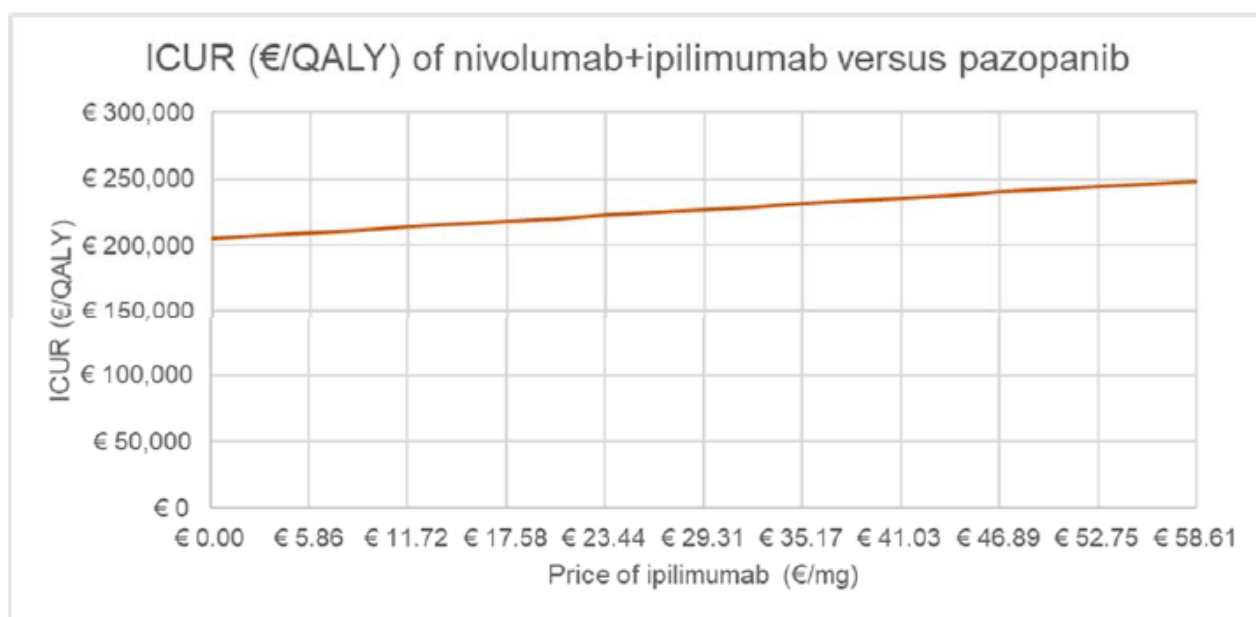


Figure 18 : Variation du RDCR en fonction du prix d'ipilimumab (population totale de l'indication). Source : rapport technique de l'industriel.



2.8.2. Incertitude liée aux données entrées dans le modèle

► Analyse de sensibilité déterministe

Méthode

Les analyses de sensibilité déterministes ont été réalisées en faisant varier les bornes minimales et maximales des IC_{95} des paramètres du modèle. Lorsque ces valeurs n'étaient pas disponibles ou estimables, des variations de $\pm 20\%$ de la valeur moyenne ont été considérées.

Les paramètres suivants ont été inclus dans les analyses de sensibilité déterministes :

- Choix et hypothèse de modélisation : les taux d'actualisation et le poids des patients,
- Coûts : les coûts d'acquisition des traitements, d'administration, les consommations et coûts de suivi, les coûts des EI, et les coûts des thérapies ultérieures.
- Valorisation des états de santé : les valeurs d'utilité pour les états de santé

Résultats

Tableau 45 : Paramètres testés dans l'analyse de sensibilité déterministe et résultats associés (population totale de l'indication). Source : rapport technique de l'industriel.

Paramètre	Valeur en analyse de référence	Valeur testée	RDCR (€/QALY)	Variation par rapport à l'analyse de référence
Taux d'actualisation - QALY	4%	2,58%	228 491	-8%
		5,71%	273 805	+10%
Taux d'actualisation - Coûts	4%	2,58%	256 843	+3%
		5,71%	239 445	-4%
Taux d'actualisation – Coûts et QALY	4%	2,58%	236 098	-5%
		5,71%	263 756	+6%
Fréquence d'application du coût de suivi pré-progression - Nivolumab + ipilimumab	4	2,59	238 918	-4%
		5,71	260 284	+5%
Fréquence d'application du coût	4	2,59	254 566	+2%

de suivi pré-progression - Pazo-panib		5,71	241 285	-3%
Proportion de patients traités par nivolumab 240mg toutes les 2 semaines vs 480mg toutes les 4 semaines	50%	30,59%	243 282	-2%
		69,41%	253 854	+2%
Coût d'acquisition de nivolumab (€/mg)	10,34	6,69	171 053	-31%
		14,77	342 680	+38%
Coût d'acquisition de pazopanib (€/mg)	0,12	0,08	276 065	+11%
		0,17	215 182	-13%
Coût d'acquisition d'ipilimumab (€/mg)	58,61	37,93	233 210	-6%
		83,71	267 213	+8%
Coût d'administration IV (€)	540,31	349,66	235 414	-5%
		771,78	264 538	+6%
Utilité SPP nivolumab + ipili-mumab	0,6870	0,6672	290 416	+17%
		0,7064	217 718	-12%
Utilité SPP pazopanib	0,6870	0,6672	216 716	-13%
		0,7064	290 561	+17%
Utilité SSP nivolumab + ipili-mumab	0,7490	0,7332	265 395	+7%
		0,7645	234 030	-6%
Utilité SSP pazopanib	0,7490	0,7332	239 175	-4%
		0,7645	258 514	+4%
Coefficient d'ajustement des EI – nivolumab + ipilimumab	5,10	3,59	242 461	-3%
		7,99	260 788	+5%

Les résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sont présentés par rapport au pazopanib (comparateur sur la frontière d'efficience dans l'analyse de référence) pour les 15 paramètres influençant le plus le RDCR (Figure 19 à Figure 21).

Figure 19 : Diagramme de Tornado - population totale de l'indication. Source : rapport technique de l'industriel.

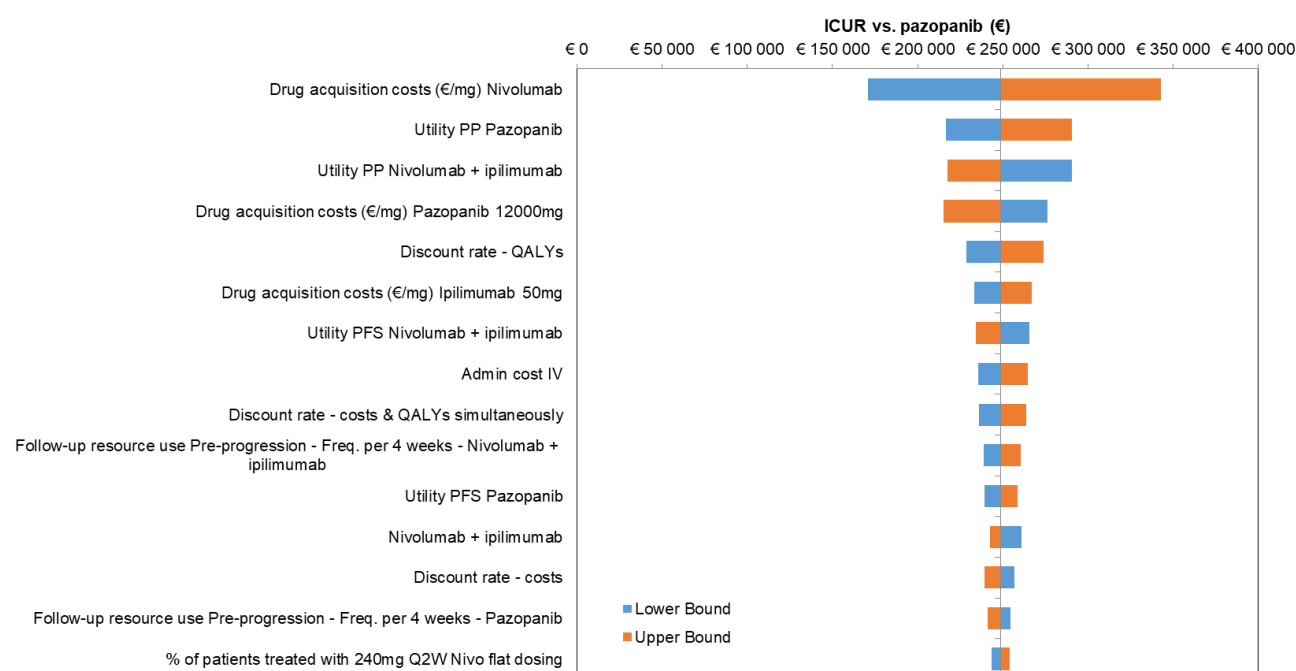


Figure 20 : Diagramme de Tornado – pronostic intermédiaire. Source : rapport technique de l'industriel.

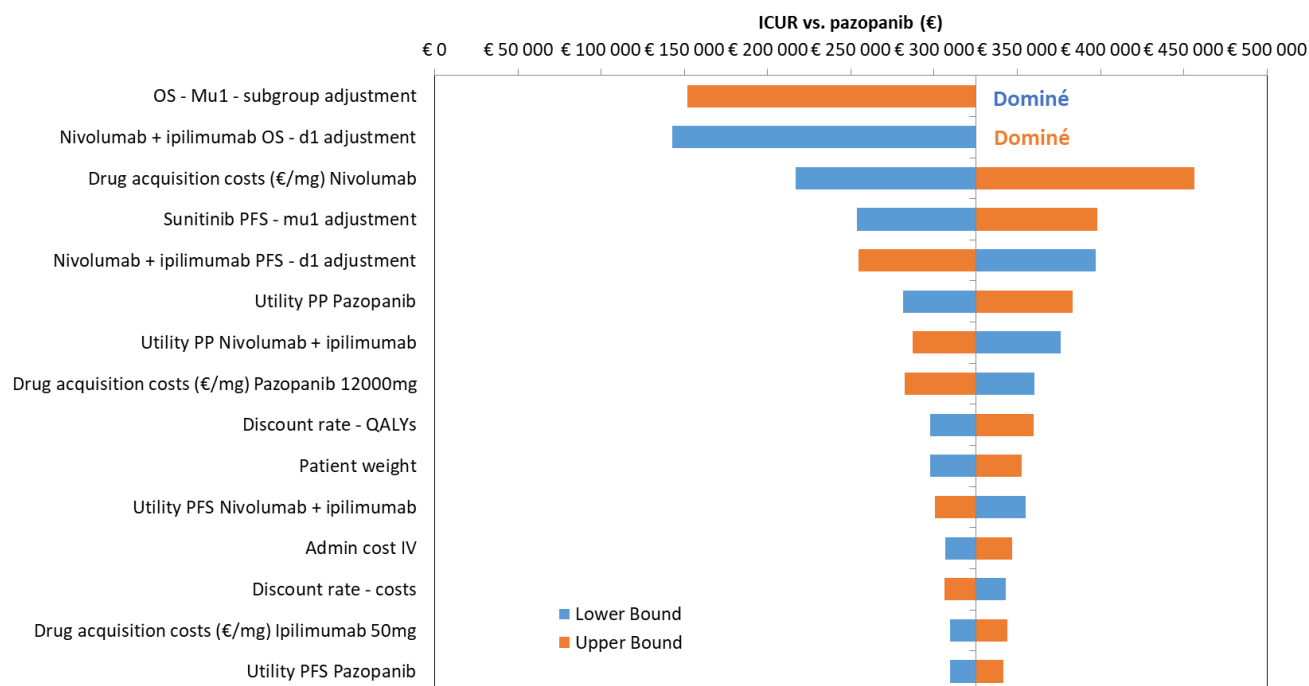
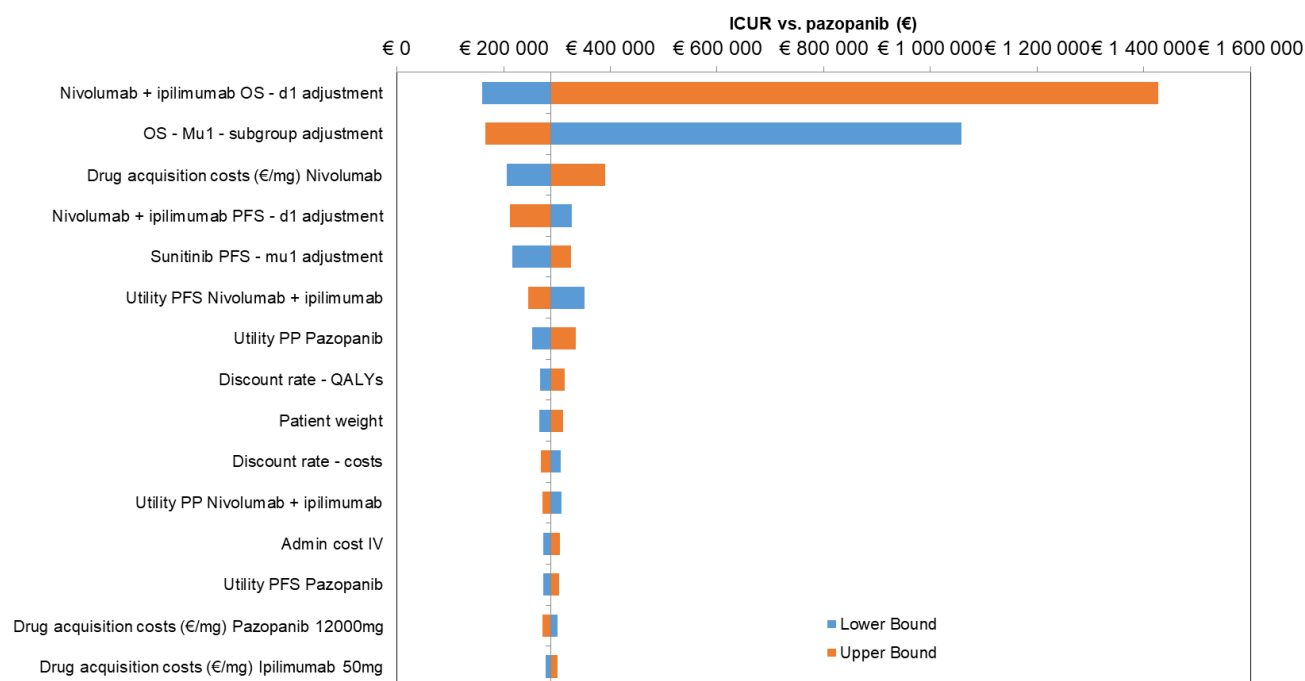


Figure 21 : Diagramme de Tornado – pronostic défavorable. Source : rapport technique de l'industriel.



► Analyses de sensibilité probabiliste

Méthode

Dans l'analyse de sensibilité probabiliste, des distributions probabilistes ont été assignées à chaque paramètre du modèle pour générer de nouvelles valeurs aléatoires de ces paramètres. Les résultats obtenus par le modèle ont été enregistrés. Ce processus a été réitéré 1 000 fois.

Les lois suivantes ont été retenues dans les analyses de sensibilité probabilistes :

- Pour les utilités et l'incidence des EI, des distributions beta ont été utilisées ;
- Pour les paramètres de coûts et de consommations de soins, des distributions gamma ont été retenues ;
- Pour les durées de traitement des distributions normales ont été utilisées
- Les tirages du CODA (Convergence Diagnostics and Output Analysis) de la NMA ont été utilisés pour faire varier les HR de la SG et de la SSP. Cette méthode garantit la préservation de la corrélation entre les effets traitement. Par ailleurs, il faut souligner que l'incertitude dans la NMA à polynômes fractionnaires a été réduite en introduisant des a priori très informatifs pour assurer la convergence du modèle ajusté.

Résultats

Population totale de l'indication

Le plan coût-efficacité de l'association nivolumab + ipilimumab par rapport au pazopanib (Figure 22) montre que dans 83,3% des simulations sont situés dans le quadrant nord-est du plan (l'association nivolumab + ipilimumab est à la fois plus coûteuse et plus efficace que le pazopanib). De façon complémentaire, dans 16,7% des simulations, l'association nivolumab + ipilimumab est dominée par le pazopanib : elle est plus coûteuse et moins efficace.

Comparativement au temsirolimus (Figure 23), l'association nivolumab + ipilimumab est dominée dans 19,1% des simulations et moins coûteuse et moins efficace dans 0,5% des simulations.

Les résultats de l'association nivolumab + ipilimumab versus sunitinib sont quasi exclusivement situés dans le quadrant nord-est (l'association est plus coûteuse et plus efficace).

Le nuage de point multi-options représentant les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste pour l'ensemble des traitements comparés dans l'analyse de l'efficacité est présenté Figure 24.

Sur un horizon temporel de 15 ans, le RDCR issu de l'analyse de sensibilité probabiliste pour l'association nivolumab + ipilimumab par rapport à pazopanib est de 265 850 €/QALY. Un écart +7,0% est constaté par rapport au RDCR de l'analyse de référence (248 568 €/QALY). Cet écart est expliqué par le nombre de paramètres estimé dans le cadre de la méta-analyse en réseau selon l'approche par les polynômes fractionnaires (pour chaque comparateur 3 paramètres varient simultanément versus un seul dans une méta-analyse en réseau traditionnelle).

La Figure 25 présente la courbe d'acceptabilité multi-options de l'analyse de référence. Jusqu'à une disposition à payer d'environ 245 000 €/QALY c'est le pazopanib qui maximise le bénéfice net. Au-delà de 245 000 €/QALY c'est l'association nivolumab + ipilimumab qui maximise le bénéfice net avec une probabilité d'environ 40%. Il faut consentir à une disposition à payer de 370 000 €/QALY pour que l'association nivolumab + ipilimumab ait une probabilité de 50% d'être efficace.

Figure 22 : Résultats de l'analyse probabiliste pour l'association nivolumab + ipilimumab vs pazopanib - population totale de l'indication. Source : rapport technique de l'industriel.

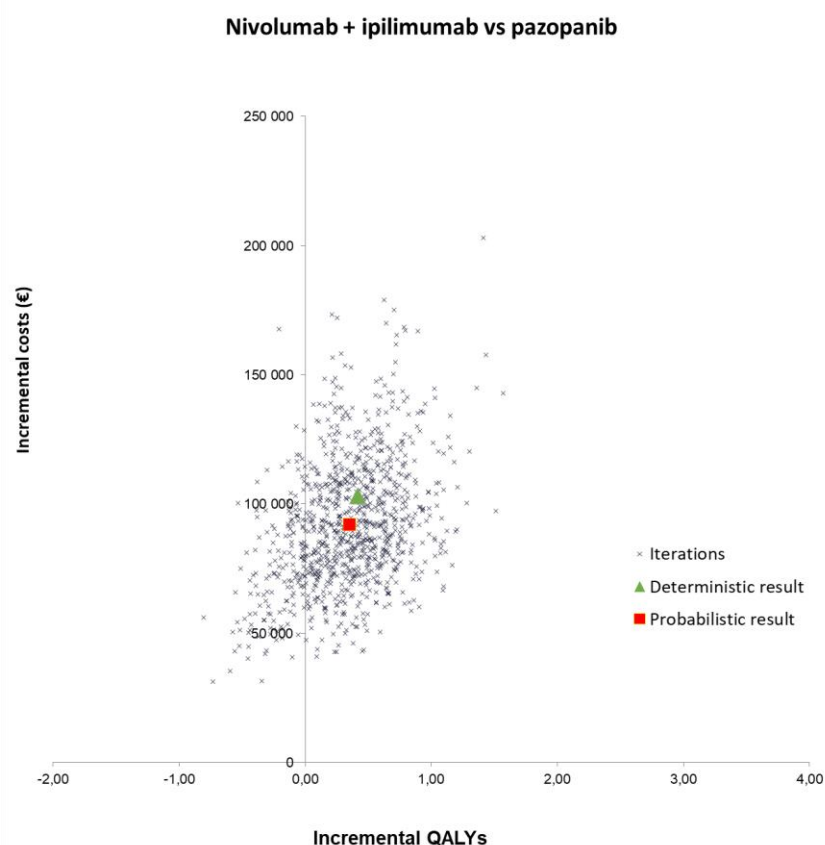


Figure 23 : Résultats de l'analyse probabiliste pour l'association nivolumab + ipilimumab vs temsirolimus - population totale de l'indication. Source : rapport technique de l'industriel.

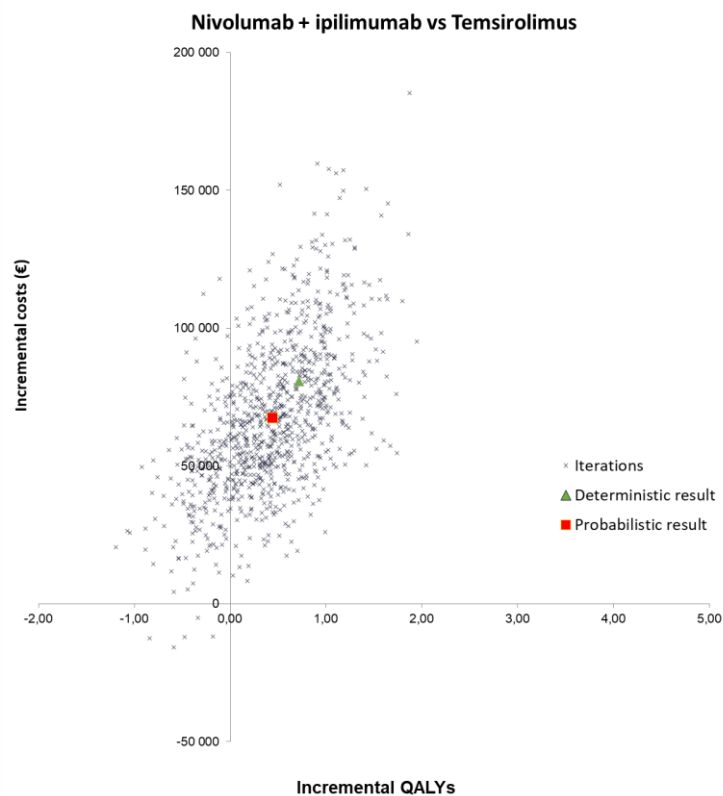


Figure 24 : Nuage de points multi-options de l'analyse de sensibilité probabiliste - population totale de l'indication. Source : rapport technique de l'industriel.

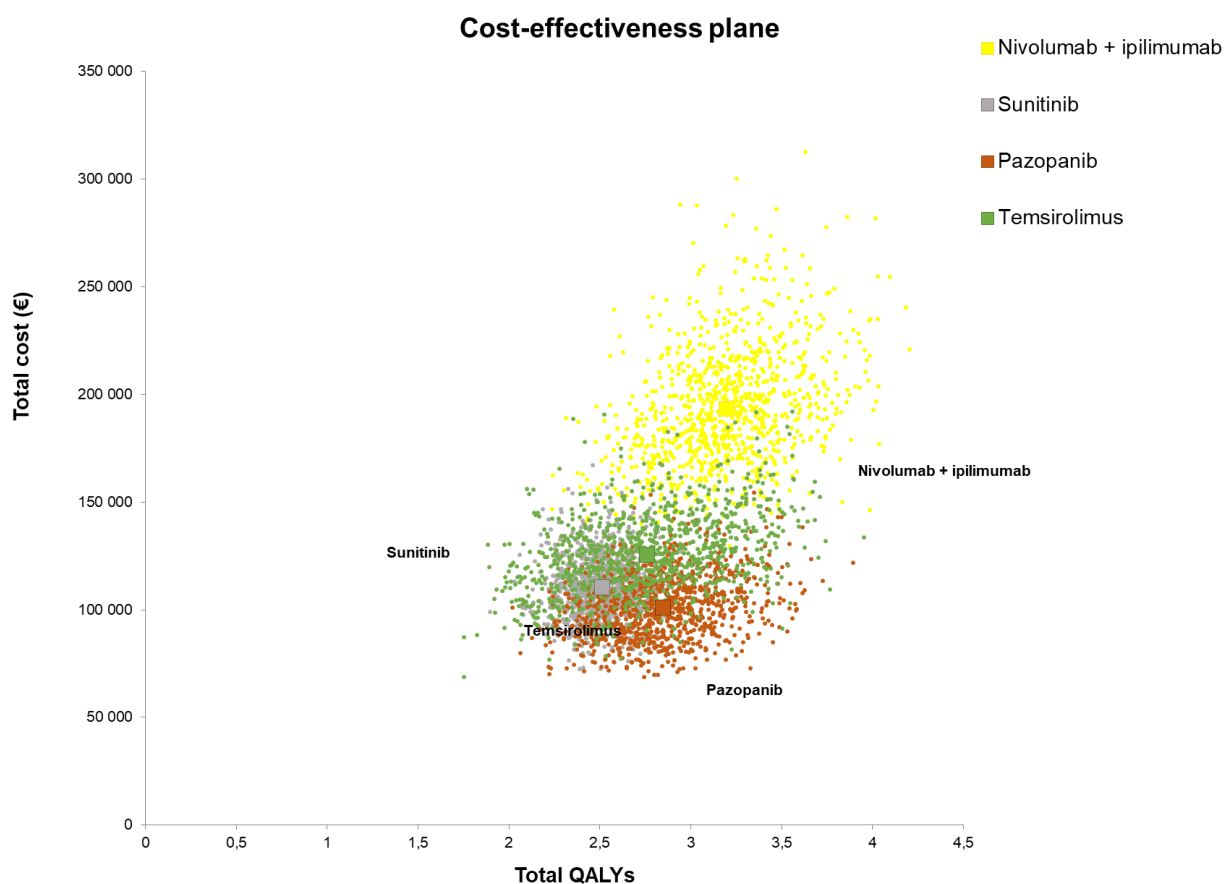
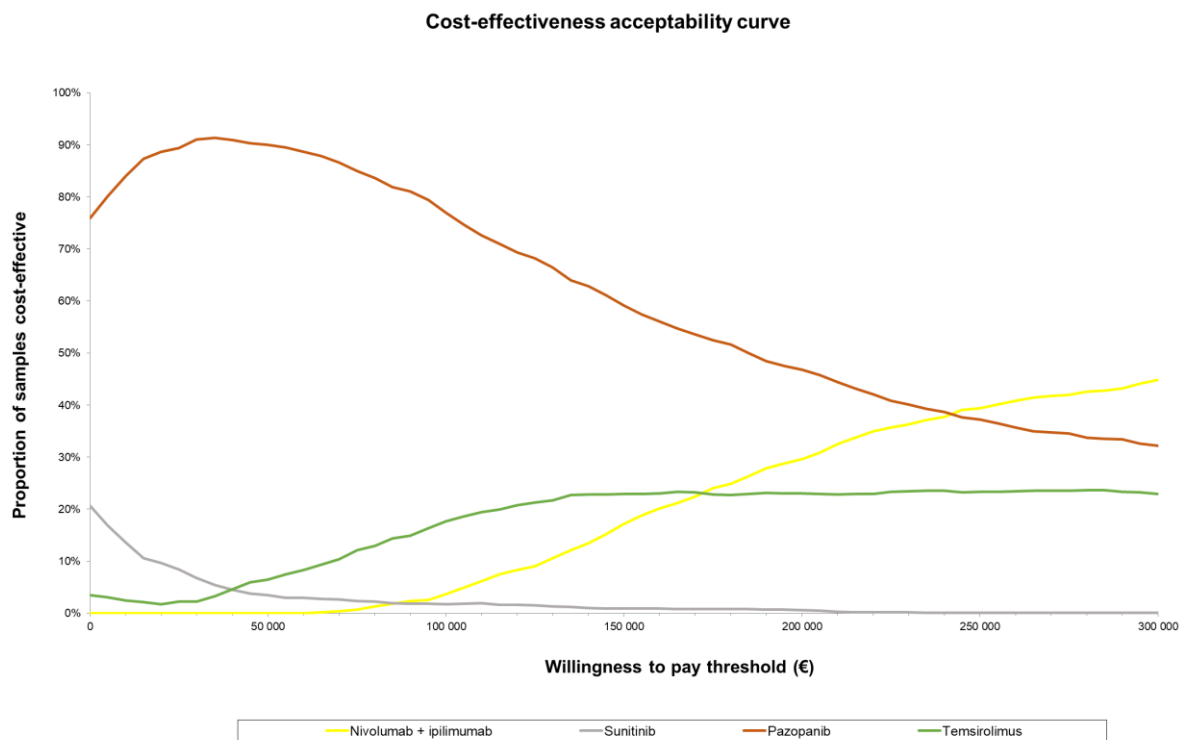


Figure 25 : Courbe d'acceptabilité - population totale de l'indication. Source : rapport technique de l'industriel.



Pronostic intermédiaire

L'association nivolumab + ipilimumab est dominée par pazopanib dans 28,8% des cas (Figure 26) et par sunitinib dans 9,5% des cas (Figure 27).

Figure 26 : Résultats de l'analyse probabiliste pour l'association nivolumab + ipilimumab vs pazopanib - pronostic intermédiaire. Source : rapport technique de l'industriel.

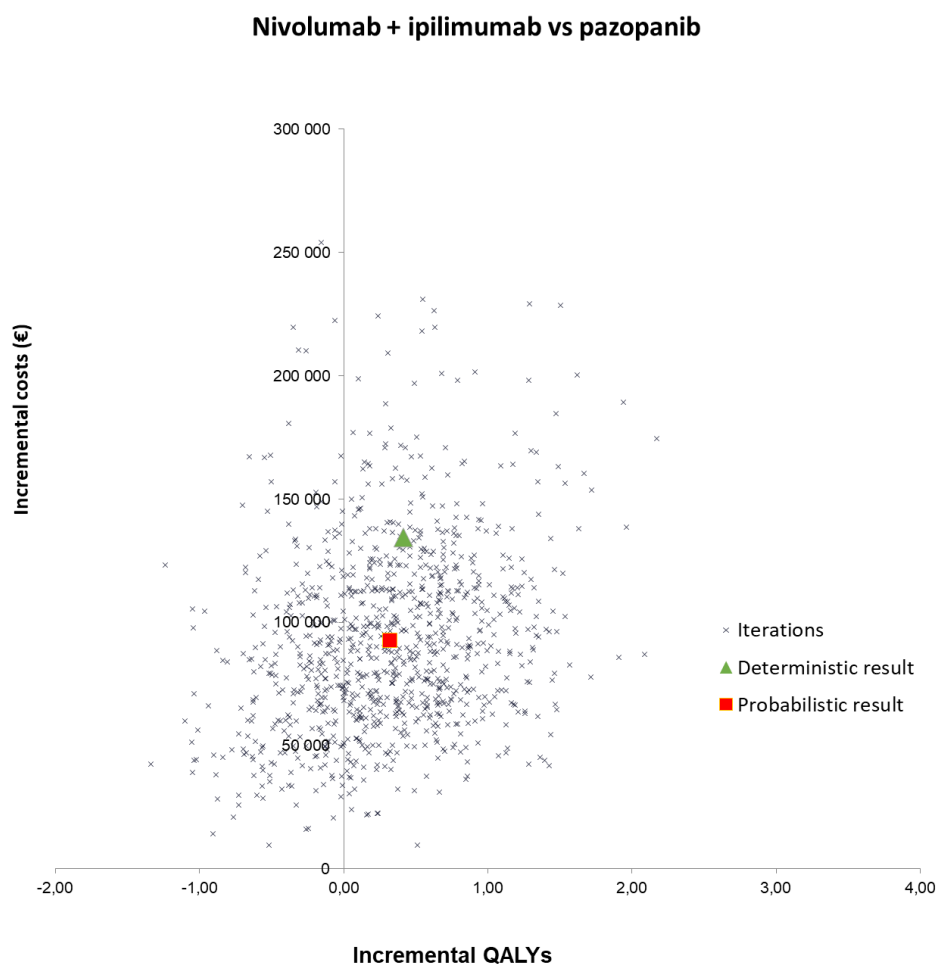
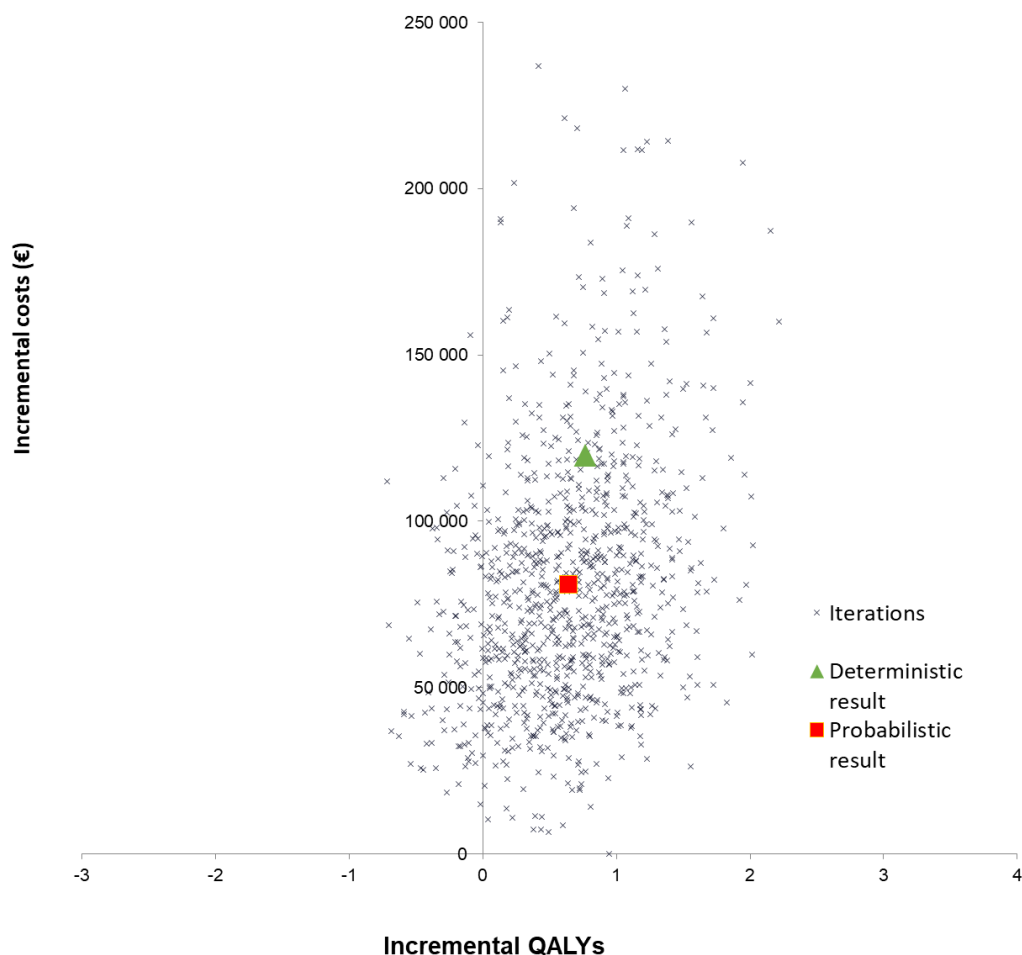


Figure 27 : Résultats de l'analyse probabiliste pour l'association nivolumab + ipilimumab vs sunitinib - pronostic intermédiaire. Source : rapport technique de l'industriel.

Nivolumab + ipilimumab vs sunitinib



Sur un horizon temporel de 15 ans, le RDCR issu de l'analyse de sensibilité probabiliste de l'association nivolumab + ipilimumab par rapport à pazopanib est de 291 618 €/QALY. Un écart de -10,0% est observé par rapport à l'analyse de référence dans ce sous-groupe (325 096 €/QALY).

Jusqu'à une disposition à payer d'environ 305 000 €/QALY c'est le pazopanib qui maximise le bénéfice net. Au-delà, c'est l'association nivolumab + ipilimumab qui maximise le bénéfice net. Il faut consentir à une disposition à payer de 320 000 €/QALY pour que l'association nivolumab + ipilimumab ait une probabilité de 50% d'être efficace.

Figure 28 : Nuage de points multi-options de l'analyse de sensibilité probabiliste - pronostic intermédiaire. Source : rapport technique de l'industriel.

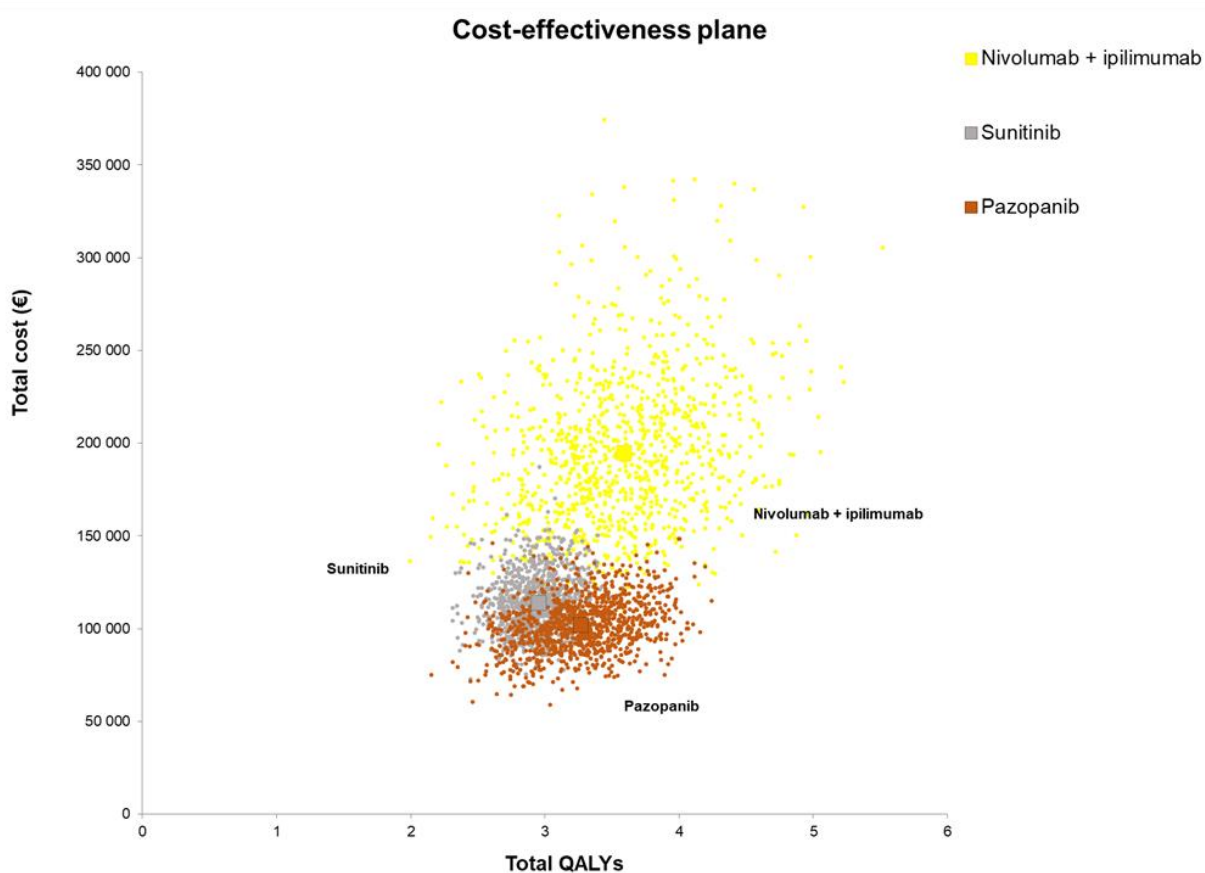
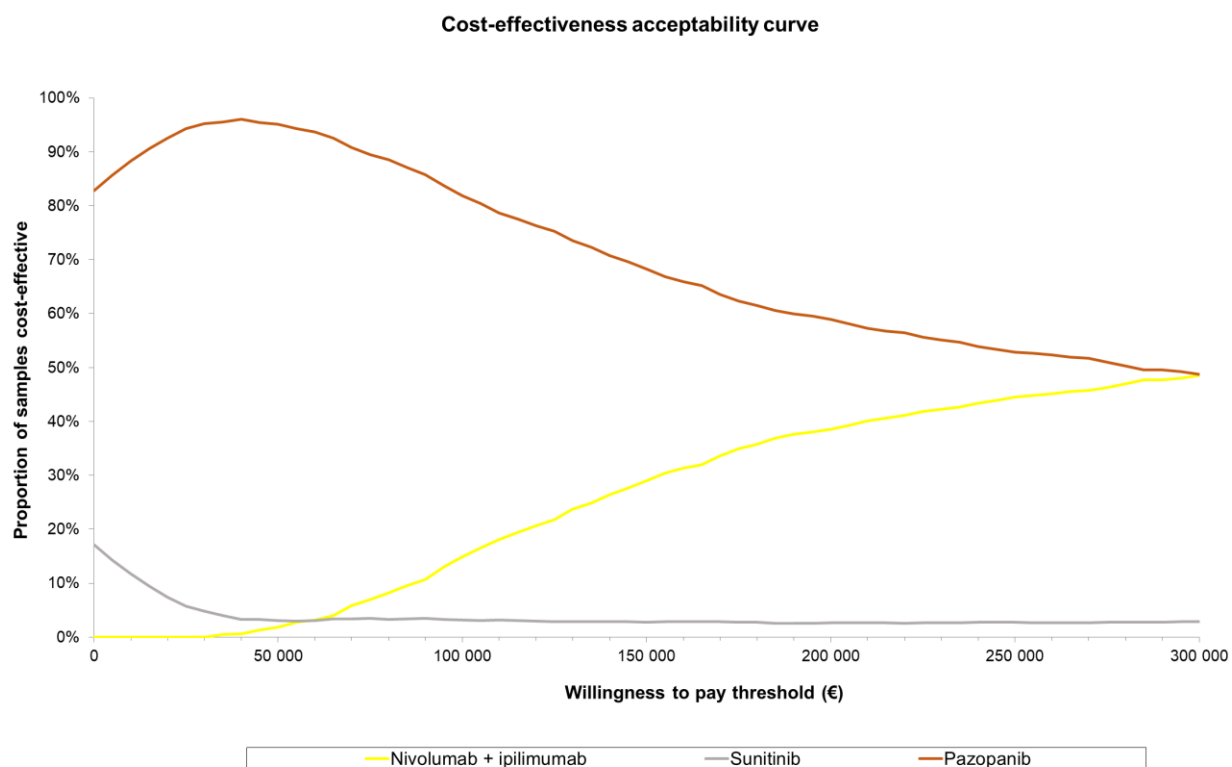


Figure 29 : Courbe d'acceptabilité - pronostic intermédiaire. Source : rapport technique de l'industriel.



Pronostic défavorable

Comparativement au pazopanib (Figure 30) l'association nivolumab + ipilimumab est dominée dans 10,0% des cas.

Les résultats de l'association nivolumab + ipilimumab versus sunitinib sont quasi exclusivement situés dans le quadrant nord-est (l'association est plus coûteuse et plus efficace).

Comparativement au temsirolimus l'association nivolumab + ipilimumab (Figure 31) :

- est dominée (plus coûteuse et moins efficace) dans 5,8% des cas,
- est plus coûteuse et plus efficace dans 89,7% des cas,
- est dominante (moins coûteuse et plus efficace) dans 2,6% des cas,
- est moins coûteuse et moins efficace dans 1,9% des cas.

Figure 30 : Résultats de l'analyse probabiliste pour l'association nivolumab + ipilimumab vs pazopanib - pronostic défavorable. Source : rapport technique de l'industriel.

Nivolumab + ipilimumab vs pazopanib

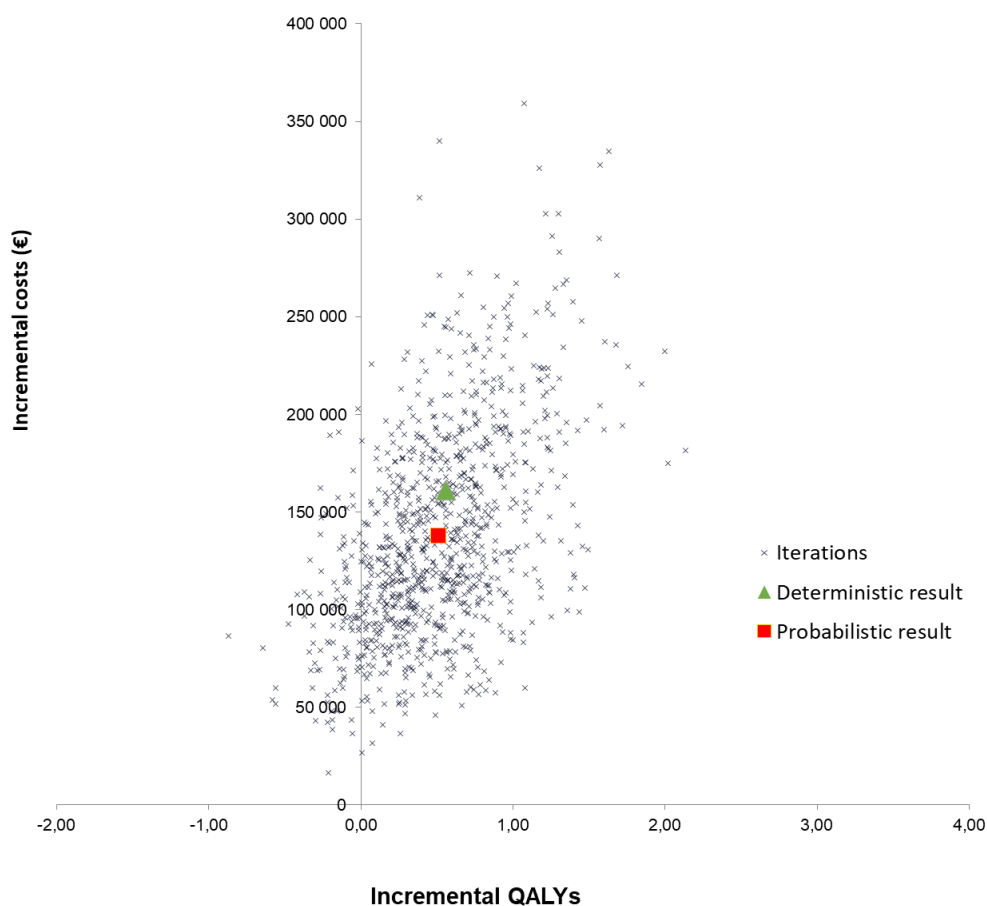
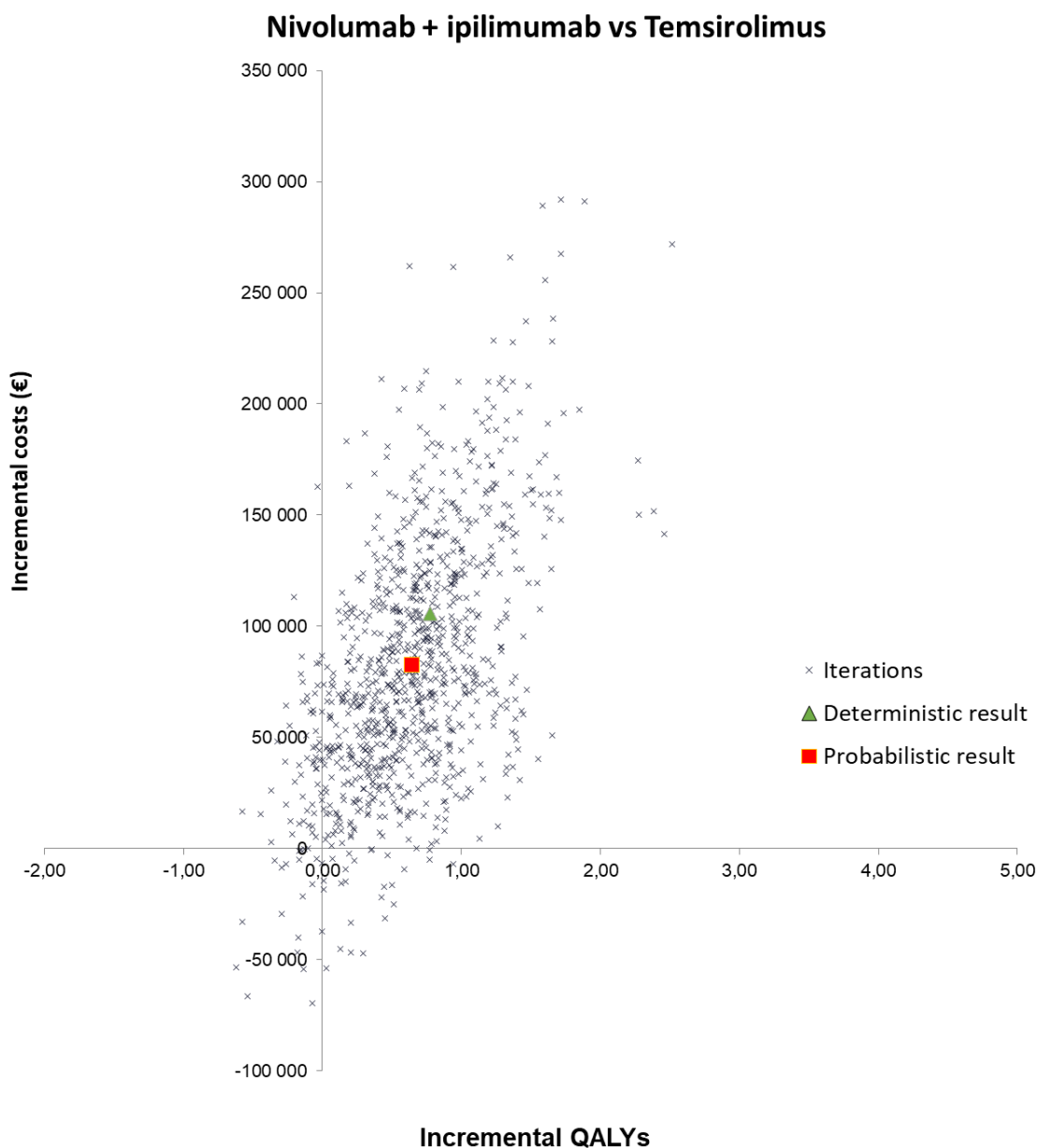


Figure 31: Résultats de l'analyse probabiliste pour l'association nivolumab + ipilimumab vs temsirolimus - pronostic défavorable. Source : rapport technique de l'industriel.



Sur un horizon temporel de 15 ans, le RDCR associé à l'analyse de sensibilité probabiliste de l'association nivolumab + ipilimumab par rapport à pazopanib est de 272 538 €/QALY. Un écart de - 5,7% est constaté par rapport au RDCR de l'analyse de référence (288 927 €/QALY).

Jusqu'à un seuil de disposition à payer d'environ 285 000 €/QALY, le pazopanib maximise le bénéfice net. Au-delà, c'est l'association nivolumab + ipilimumab qui est l'option de traitement ayant la plus importante probabilité d'être efficiente.

Le montant de disposition à payer pour que l'association nivolumab + ipilimumab ait une probabilité de 50% d'être efficiente est de 295 000 €/QALY.

Figure 32 : Nuage de points multi-options de l'analyse de sensibilité probabiliste - pronostic défavorable. Source : rapport technique de l'industriel.

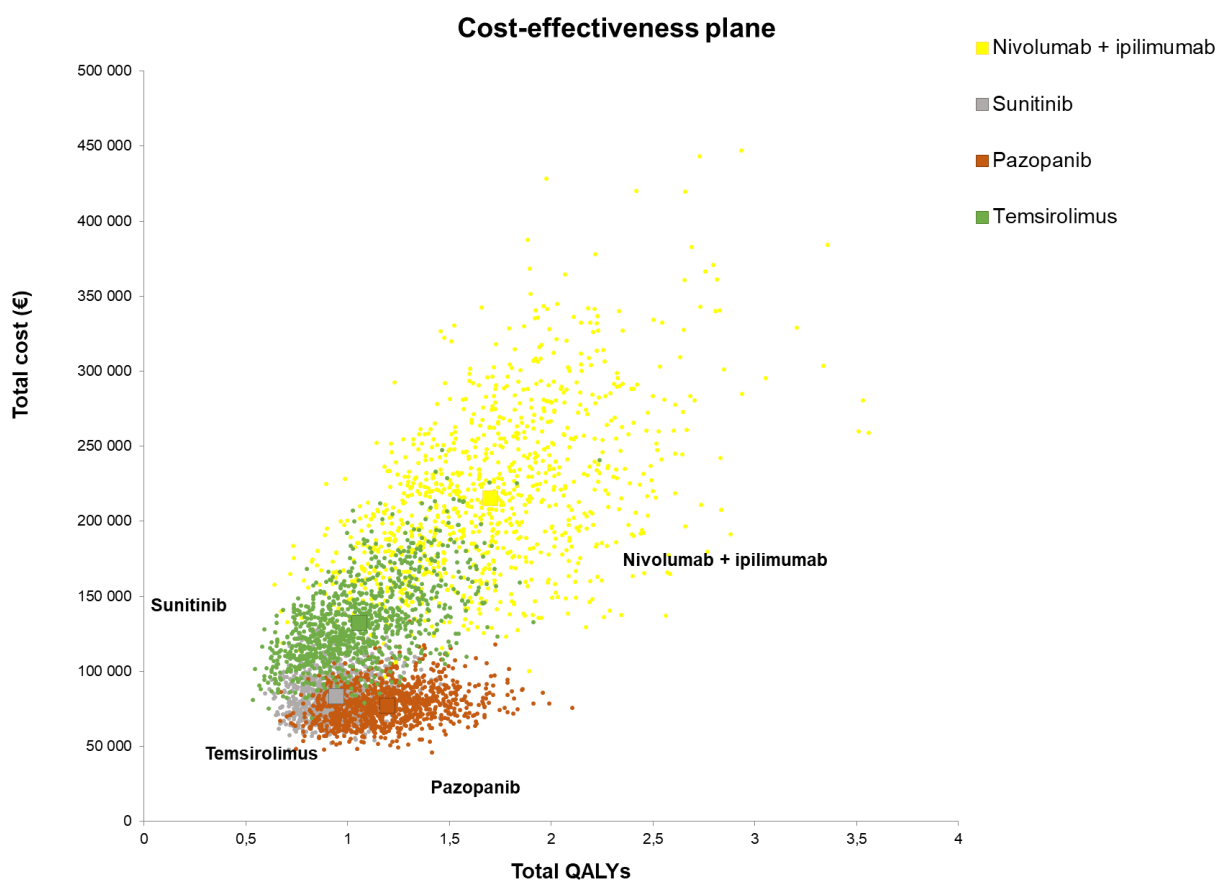
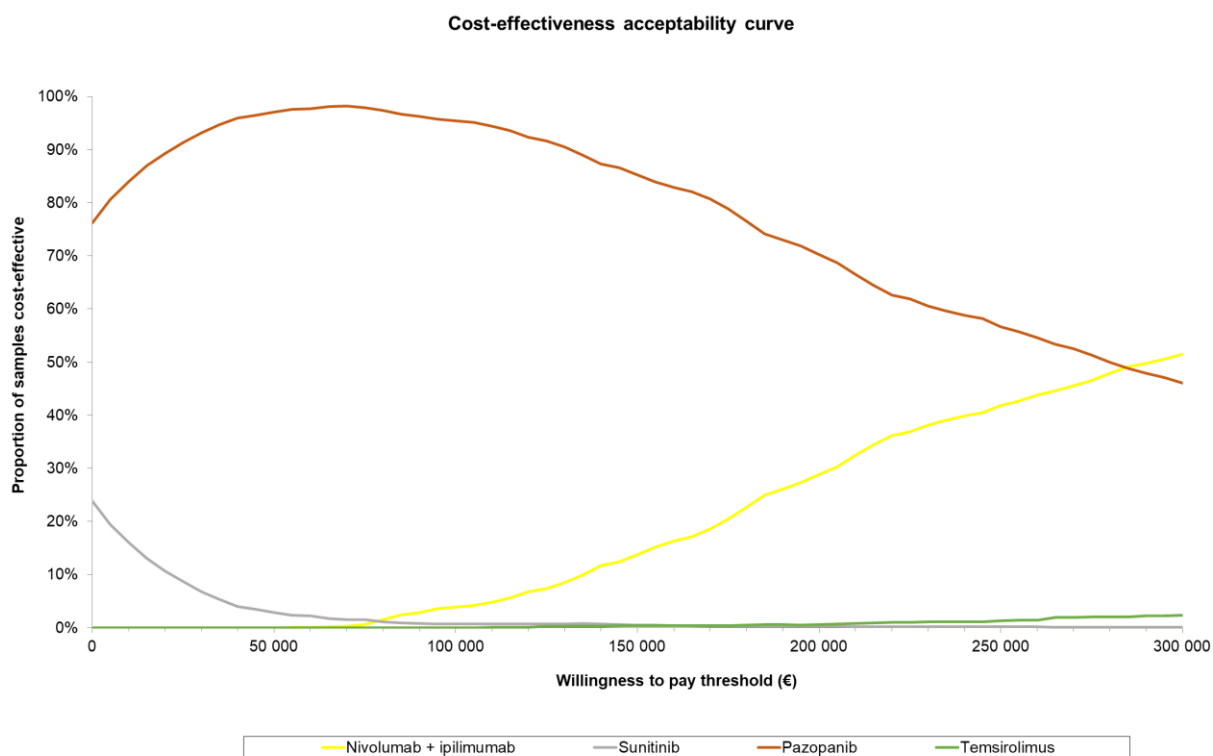


Figure 33 : Courbe d'acceptabilité - pronostic intermédiaire. Source : rapport technique de l'industriel.



2.9. Discussion et conclusion

2.9.1. Discussion par l'industriel des résultats

L'industriel conclut que :

- la frontière d'efficience est formée par pazopanib et l'association nivolumab + ipilimumab. L'association est à la fois plus coûteuse et plus efficace que pazopanib : sur un horizon temporel de 15 ans, le coût total pour l'association nivolumab + ipilimumab est de 204 666 € (dont 120 513 € de coûts d'acquisition), pour pazopanib, il est de 101 445 € (dont 35 620 € de coûts d'acquisition). L'association permet un gain de 4,69 années de vie et 3,30 QALY et pazopanib un gain de 4,12 années de vie et 2,89 QALY. Le RDCR de l'association nivolumab + ipilimumab est donc estimé à 248 658 €/QALY vs pazopanib.
- La quantité limitée de données cliniques comparatives dans la littérature pour la population de l'AMM engendre une estimation des effets traitements relatifs empreinte d'incertitude.
- D'après les résultats des analyses de sensibilité déterministes, le coût d'acquisition de nivolumab, la valeur d'utilité dans l'état post-progression, et le coût d'acquisition de nivolumab sont les quatre paramètres entraînant les variations les plus importantes du RDCR (les paramètres d'efficacité relative issus de la méta-analyse en réseau n'ayant pas pu être intégrés dans l'ASD). En considérant l'approche classique de méta-analyse en réseau (en considérant des HR proportionnels alors que l'hypothèse n'est pas vérifiée), le RDCR de l'association nivolumab ipilimumab est estimé à 145 163 €/QALY vs pazopanib.
- Selon les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste, le RDCR est estimé à 265 850 €/QALY. Au-delà d'un seuil de disposition à payer par QALY d'environ 245 000 €, l'association nivolumab + d'ipilimumab est l'option de traitement ayant la plus importante probabilité d'être efficiente. Le montant de la disposition à payer par QALY pour que l'association nivolumab + ipilimumab ait une probabilité d'au moins 50% d'être la stratégie la plus efficiente est de 370 000 €.
- Pour le groupe de patients au pronostic intermédiaire, le RDCR de l'association nivolumab + ipilimumab est estimé à 325 096 €/QALY vs pazopanib. Il est estimé à 288 927 €/QALY vs pazopanib pour la population de patients au pronostic défavorable. Les analyses de sensibilité déterministes montrent que le facteur d'ajustement au sous-groupe utilisé dans la méta-analyse en réseau est le paramètre ayant le plus d'impact sur le RDCR. En effet, les données d'efficacité étant parcellaires voire indisponible pour certains comparateurs retenus, des hypothèses ont dû être émises pour la réalisation de la méta-analyse par sous-groupe. Les résultats des analyses de sensibilité dans les sous-groupes pronostic étaient similaires à ceux de la population de l'AMM.

2.9.2. Analyse et conclusion de la HAS

Les conclusions ne varient pas dans les sous-groupes, la frontière d'efficience est toujours constituée de pazopanib et de l'association nivolumab + ipilimumab.

Ces analyses en sous-groupe sont plus incertaines compte tenu du manque de données spécifiques, en particulier sur l'efficacité des comparateurs. A noter que l'association est dominée dans le sous-groupe de pronostic intermédiaire dans deux analyses déterministes testant les paramètres de SG. Dans le sous-groupe de pronostic défavorable, l'incertitude versus temsirolimus est importante, les nuages de points se répartissent dans les 4 quadrants du plan coût efficacité (avec 5,8% de simulations où l'association est dominée et 2,6% où elle est dominante).

En particulier, des incohérences sur les proportions des patients dans les états de santé du modèle sont relevées dans ces analyses : la SSP semble surestimée et des patients de pronostic défavorable n'ont toujours pas progressés à 15 ans, ce qui est supérieur à ce qui est modélisés pour la population totale de l'indication ainsi que pour les patients de pronostic intermédiaire.

Compte tenu de ces limites, les analyses en sous-groupe selon le pronostic des patients ne peuvent être considérées qu'à titre exploratoire.

Quelle que soit la population d'analyse, les paramètres en lien avec le coût d'acquisition du nivolumab (durée de traitement, et prix) influencent fortement la valeur du RDCR puisque 60% du coût total correspond au coût d'acquisition. Le prix d'ipilimumab a une influence plus marginale compte tenu que son administration est restreinte dans le temps (4 injections) comparativement au nivolumab administré jusqu'à progression.

3. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire

Evaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEESP		Réserve CEESP								
Objectif												
Déterminer l'impact financier de l'introduction et de la diffusion de l'association nivolumab + ipilimumab en 1 ^{ère} ligne de traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire ou défavorable en France.		Conforme L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement et avec l'AMM obtenue.		Pas de réserve								
Choix structurants												
Perspective : Assurance Maladie Obligatoire Horizon temporel : 3 ans (2020-2022) Actualisation : Aucune		Conforme		Pas de réserve								
Population d'analyse												
Incidence du cancer du rein 2018 : 15 323 (Santé Publique France et INCa) Carcinome à cellule rénal : 13 025 (85% HAS) Stade avancé ou métastatique d'emblée : 4 298 (33% hypothèse issue de la littérature) Progression vers un stade avancé ou métastatique : 2 618 à 3 491 (30% à 40% hypothèse issue de la littérature) Total stade avancé ou métastatique : 6 916 à 7 789 Pronostique intermédiaire/défavorable : 5 347 à 6 022 (respectivement 51,4% et 25,9% Heng et al. 2009) en 2018 Projection de l'incidence : rapport INCa 2018 <table><tr><th></th><th>2020</th><th>2021</th><th>2022</th></tr><tr><td>Population cible dans l'indication</td><td>6 135</td><td>6 344</td><td>6 562</td></tr></table>			2020	2021	2022	Population cible dans l'indication	6 135	6 344	6 562	Les calculs, hypothèses et sources de données ayant servi au calcul de la taille de la population cible sont détaillés.		Pas de réserve
	2020	2021	2022									
Population cible dans l'indication	6 135	6 344	6 562									
Scénarios d'interventions comparés												
Deux scénarios sont comparés - Scénario <u>sans</u> l'association nivolumab + ipilimumab disponible Sont disponibles : pazopanib, sunitinib et temsirolimus - Scénario <u>avec</u> l'association nivolumab + ipilimumab disponible Sont disponibles : nivolumab + ipilimumab, pazopanib, sunitinib et temsirolimus		Les options thérapeutiques intégrées dans l'AIB sont justifiées au regard des recommandations de prise en charge dans l'indication et des traitements utilisés en pratique courante en France (étude de marché). Les traitements pris en compte représentent 95% des prescriptions dans l'indication (source : étude de marché de l'industriel) ce qui laisse supposer une bonne représentativité. Le temsirolimus est recommandé uniquement chez les patients de pronostic défavorable. Son intégration en analyse		Pas de réserve								

				de référence est ajustée via les parts de marché relatives à ce sous-groupe et des analyses complémentaires en sous-populations par groupe de pronostic sont proposées. L'exclusion du cabozantinib est justifiée par son absence de prise en charge dans l'indication évaluée.																																									
Parts de marché																																													
Sources : - <u>Scénario sans l'association nivolumab + ipilimumab disponible</u> Etude de marché auprès de 75 médecins français avec 222 patients en 1 ^{ère} ligne de traitement avec un pronostic intermédiaire/défavorable au 2 ^{ème} semestre 2017. - <u>Scénario avec l'association nivolumab + ipilimumab disponible</u> Modèle de diffusion BMS, parts de marché dans l'indication aux Etats-Unis.				Les parts de marché du scénario sans nivolumab + ipilimumab disponible se fondent sur l'étude de marché conduite dans le contexte français. Les parts de marché du scénario avec nivolumab + ipilimumab disponible se fondent sur des hypothèses internes de BMS et les données observées sur le marché américain qui semblent transposables au contexte français (produits disponibles et répartitions semblables). Des scénarios alternatifs sont explorés en analyses de sensibilité.	Pas de réserve																																								
<table><tr><th></th><th>2020</th><th>2021</th><th>2022</th></tr><tr><td colspan="4">Scénario SANS l'association nivolumab + ipilimumab disponible</td></tr><tr><td>Sunitinib</td><td>63%</td><td>63%</td><td>63%</td></tr><tr><td>Pazopanib</td><td>26%</td><td>26%</td><td>26%</td></tr><tr><td>Temsirolimus</td><td>11%</td><td>11%</td><td>11%</td></tr><tr><td colspan="4">Scénario AVEC l'association nivolumab + ipilimumab disponible</td></tr><tr><td>Nivolumab + ipilimumab</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td>Sunitinib</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td>Pazopanib</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td>Temsirolimus</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr></table>						2020	2021	2022	Scénario SANS l'association nivolumab + ipilimumab disponible				Sunitinib	63%	63%	63%	Pazopanib	26%	26%	26%	Temsirolimus	11%	11%	11%	Scénario AVEC l'association nivolumab + ipilimumab disponible				Nivolumab + ipilimumab	■	■	■	Sunitinib	■	■	■	Pazopanib	■	■	■	Temsirolimus	■	■	■	
	2020	2021	2022																																										
Scénario SANS l'association nivolumab + ipilimumab disponible																																													
Sunitinib	63%	63%	63%																																										
Pazopanib	26%	26%	26%																																										
Temsirolimus	11%	11%	11%																																										
Scénario AVEC l'association nivolumab + ipilimumab disponible																																													
Nivolumab + ipilimumab	■	■	■																																										
Sunitinib	■	■	■																																										
Pazopanib	■	■	■																																										
Temsirolimus	■	■	■																																										
Intégration des données cliniques																																													
<u>Durée de traitement :</u> ▶ 1 ^{ère} ligne : SSP - seule information homogène disponible pour l'ensemble des traitements. Source : CheckMate-214 pour sunitinib, MAR pour les autres traitements. Méthode : Calcul d'une durée moyenne de traitement annuelle appliquée à chaque cohorte.				Les coûts de suivi sont intégrés uniquement pendant la durée de traitement (L1 pour le suivi pré-progression, et L2+ pour le suivi post-progression). Compte tenu de l'hypothèse que seuls 54% des patients initient un traitement ultérieur, pour 46% de patients aucun coût (de traitement ni de suivi) n'est appliqué alors que ces patients reçoivent une prise en charge pour leur pathologie. Durée moyenne de traitement maximale modélisée : 25 mois sur 3 ans, (en plus de l'hypothèse que 46% des patients ne reçoivent pas de traitements ultérieurs), ce qui tend à minimiser les coûts de traitements modélisés.	Cf réserve importante sur les coûts																																								
<table><tr><th></th><th>2020</th><th>2021</th><th>2022</th></tr><tr><td colspan="4">Durée de traitement moyenne annuelle (mois)</td></tr><tr><td>Nivolumab + ipilimumab</td><td>8,4</td><td>4,9</td><td>3,0</td></tr><tr><td>Sunitinib</td><td>7,9</td><td>3,7</td><td>1,7</td></tr><tr><td>Pazopanib</td><td>7,7</td><td>3,2</td><td>1,2</td></tr><tr><td>Temsirolimus</td><td>6,5</td><td>2,7</td><td>1,4</td></tr></table>						2020	2021	2022	Durée de traitement moyenne annuelle (mois)				Nivolumab + ipilimumab	8,4	4,9	3,0	Sunitinib	7,9	3,7	1,7	Pazopanib	7,7	3,2	1,2	Temsirolimus	6,5	2,7	1,4																	
	2020	2021	2022																																										
Durée de traitement moyenne annuelle (mois)																																													
Nivolumab + ipilimumab	8,4	4,9	3,0																																										
Sunitinib	7,9	3,7	1,7																																										
Pazopanib	7,7	3,2	1,2																																										
Temsirolimus	6,5	2,7	1,4																																										

- 2ème ligne : durée maximale de 8,6 mois (source : étude de marché auprès de 75 médecins français et 186 patients) répartie sur les 3 années en complément de la durée de 1ère ligne (12mois - durée de 1ère ligne).
S'applique à la proportion de patients recevant au moins un traitement ultérieur est issue de l'essai CheckMate-214 : 54%.

EL:

Identiques à ceux retenus pour l'analyse de l'efficience.

Coûts

	Acquisition (mensuel)	Administra- tion (/administratio n)	EI (total)	Suivi (mensuel)	Traitements ultérieurs (coût total)	Postes de coûts potentiellement sous-estimés (suivi, traitements ultérieurs, transports) ou estimés de façon imprécise (EI, reste à charge) générant de l'incertitude sur les coûts totaux calculés sans que l'impact sur les résultats différentiels en termes d'impact budgétaire ne soit entièrement quantifiable.	Réserve importante
Nivolumab + ipilimumab							
Induction	10 371,12 €	366,49 €	4 496 €	Pré progres- sion :	29 278,81 €		
Maintenance	5 394,35 €			780,94 €			
Sunitinib	3 181,20 €	0 €	5 030 €	Post pro- gression :	32 224,86 €		
Pazopanib	2 882,86 €	0 €	3 037 €	753,33 €	32 224,86 €		
Temsirolimus	2 665,34 €	366,49 €	4 567 €		32 224,86 €		

Analyse de l'incertitude

Analyses de sensibilité conduites :

- Durée de traitement de nivolumab + ipilimumab : ±20%
- Parts de marché de nivolumab + ipilimumab : ±20%
- Taille de la population cible : borne haute basse de l'estimation
- Prix de nivolumab : -5%
- Prix d'ipilimumab : -5%
- Prix de nivolumab et d'ipilimumab : -5% et -10%
- Posologie de nivolumab en phase de maintenance (240mg/480mg) : 80%/20% ; 0%/100% ; 100%/0%
- Gestion des reliquats (nivolumab) : 0% et 100% de perte durant la phase d'induction
- Traitements post-progression (2^{ème} ligne) : exclus, % de patients traités augmenté, modification de la répartition des traitements reçus.
- Prise en compte du reste à charge

Les principaux paramètres et hypothèses du modèle sont explorés.

Pas de réserve

4. Annexe 5 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Dans le cas présent, les sous populations d'analyse, les alternatives thérapeutiques, la sélection des EI et la plupart des paramètres modélisés sont identiques. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-efficacité ; les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

4.1. Objectif de l'analyse proposée

L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire (AIB) est d'estimer l'impact budgétaire de l'introduction et de la diffusion de l'association nivolumab + ipilimumab sur le marché des traitements de 1^{ère} ligne pour le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire ou défavorable en France sur un horizon temporel de 3 ans (2020-2022).

Analyse HAS

L'objectif est conforme avec l'indication faisant l'objet de l'évaluation.

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

► Perspective et horizon temporel

La perspective retenue est celle de l'Assurance Maladie obligatoire.

L'horizon temporel a été fixé à trois ans, soit de 2020 à 2022. L'hypothèse est faite que la mise à disposition de l'association dans l'indication évaluée débutera en 2020. Par ailleurs, compte tenu des développements de nouveaux traitements en cours dans cette indication, l'estimation de la diffusion de nivolumab + ipilimumab au-delà de 2022 est emprunte d'incertitude, justifiant de limiter l'horizon temporel de l'AIB à 3 ans.

Analyse HAS

La perspective et l'horizon temporel retenus dans l'AIB sont conformes.

► Population d'analyse et population cible

Population d'analyse

La population de l'analyse de référence est la population de l'AMM et du remboursement, à savoir les patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé au pronostic intermédiaire ou défavorable. Des analyses en scénario ont été réalisées sur ces sous-groupes.

Population cible

La population cible de l'association nivolumab + ipilimumab dans cette indication évaluée est représentée par l'ensemble des patients adultes atteints d'un CCR au stade avancé de pronostic intermédiaire ou défavorable en 1^{ère} ligne de traitement.

L'estimation de la taille de la population cible est obtenue comme suit :

- Selon les dernières projections réalisées par Santé Publique France et l'INCa, il est estimé que 15 323 nouveaux cas de cancer du rein ont été diagnostiqués en France en 2018¹¹.
- Parmi les différents types histologiques de cancer du rein, le CCR représente la forme la plus fréquente de ce type de cancer (environ 85%)¹².
- Selon les publications, la fréquence des patients diagnostiqués d'emblée avec un CCR localement avancé ou métastatique varie entre 30% et 40%^{13,14,15}. La valeur moyenne entre ces deux estimations a été retenue pour le calcul.
- Parmi les patients diagnostiqués à un stade localisé, environ 30 à 40% d'entre eux vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique¹⁶. La valeur moyenne a également été retenue pour le calcul.

Ainsi, le nombre de patients français atteints de CCR au stade avancé et éligibles à une 1^{ère} ligne de traitement systémique est estimé entre 6 916 et 7 789 nouveaux patients par an.

L'indication de l'association nivolumab + ipilimumab est restreinte aux patients de groupe pronostic intermédiaire ou défavorable. Suite à une revue de la littérature, aucune source française n'a été identifiée pour estimer la proportion de patients au pronostic intermédiaire ou défavorable. D'après l'étude de Heng et al.¹⁷, dont l'objectif était de réaliser le modèle prédictif IMDC fondé sur les facteurs pronostics de la maladie, cette proportion était de 77,3%, répartie entre 51,4% des patients au pronostic intermédiaire et 25,9% de pronostic défavorable.

A partir de ces données, la population cible de l'association nivolumab + ipilimumab dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un CCR avancé de pronostic intermédiaire ou défavorable est ainsi estimée entre 5 347 et 6 022 nouveaux patients en 2018. Le détail du calcul est présenté dans la Figure 34.

L'évolution de la population cible sur l'horizon temporel a été prise en compte dans l'analyse. Les données d'incidence du cancer du rein en France ont été projetées pour les années 2019 à 2022 à partir des données de Santé Publique France et de l'INCa de 2019. Ainsi, en appliquant une méthode de régression linéaire simple, la projection de la population incidente sur les années 2020 à 2022 est présentée Tableau 46.

Tableau 46 : Projection du nombre de cas incidents de cancer du rein en France. Source : rapport technique de l'industriel.

Année	2019	2020	2021	2022
Nombre de cas incidents	15 991	16 538	17 104	17 690

Ainsi, d'après la projection du nombre de cas incidents du cancer du rein et le calcul de la population cible détaillé pour 2018 détaillé ci-dessus, il est possible d'estimer la taille et l'évolution de la population cible sur l'horizon temporel de l'AIB (cf. Tableau 47) ;

¹¹ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Volume 1 - Tumeurs solides. Compléments par localisation tumorale et sous-sites ou sous-types histologiques. Saint-Maurice: Santé Publique France; 2019.

¹² Haute Autorité de Santé. Guide – Affection Longue Durée - Cancer du rein de l'adulte. Juin 2010.

¹³ Zini L, Capitanio U, Perrotte P et al. Population-based assessment of survival after cytoreductive nephrectomy versus no surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2009;73(2) : 342-6.

¹⁴ Gross-Goupil M, Escudier B. Thérapies ciblées : traitements séquentiels et combinés. *Bull cancer*, 2010;97 suppl. 2.

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 13 janvier 2010 relatif à AFINITOR®. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/afinitor_-_ct-7009.pdf (Consulté le 15 février 2018).

¹⁶ Thuret R, Maurin C, Sun M et al. Traitement du carcinome rénal métastatique. *Progrès en urologie*, 2011;21:233-44.=

¹⁷ Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5794-9

Figure 34 : Calcul de la population cible. Source : rapport technique de l'industriel.

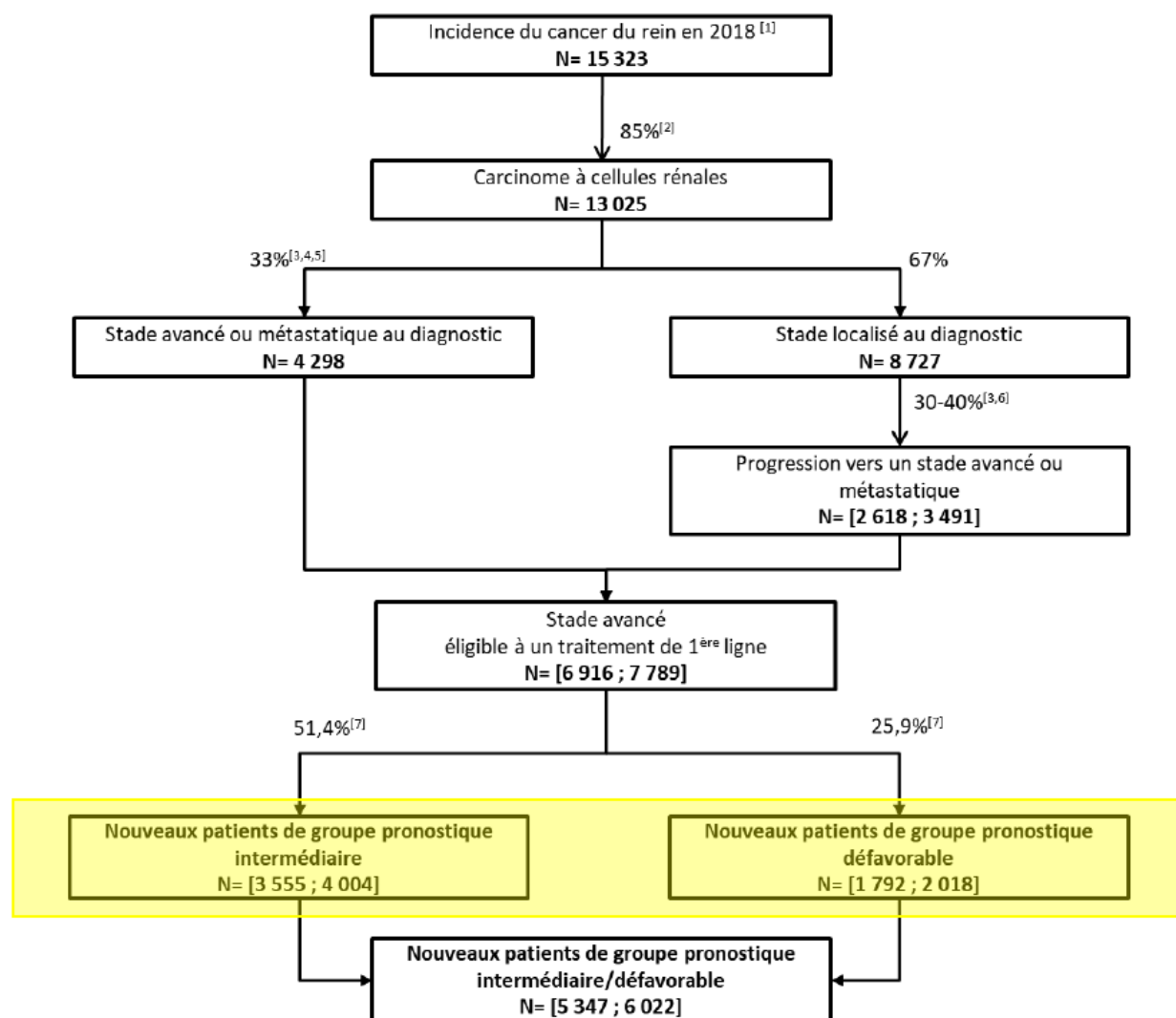


Tableau 47 : Evolution de la population cible sur l'horizon temporel. Source : rapport technique de l'industriel.

Groupe pronostic	2020	2021	2022	Total
Intermédiaire	4 079	4 219	4 363	12 661
Défavorable	2 056	2 126	2 199	6 381
Total	6 135	6 344	6 562	19 041

Analyse HAS

Le calcul de la taille de la population cible est correctement détaillé et les sources sont précisées.

► Scenarios comparés

L'AIB compare un scénario de prise en charge dans l'indication évaluée sans l'association nivolumab + ipilimumab à un scénario intégrant l'association.

Considérant les AMM des traitements disponibles, les récentes recommandations cliniques de l'ESMO¹⁸ et l'utilisation en pratique clinique en France (issue d'une étude de marché), les traitements retenus dans les scénarios de l'AIB sont :

- le pazopanib,
- le sunitinib,
- le temsirolimus.

Le cabozantinib est exclu de l'analyse suite à la publication de l'avis de la Commission de la Transparence du 27 février 2019 se prononçant sur un SMR insuffisant dans l'indication.

Le sorafénib, l'interleukine 2 à haute dose, l'interféron alfa-2a et l'association bevacizumab + interféron sont des options disponibles dans tout ou partie de l'indication évaluée, mais n'ont pas été retenues du fait d'une utilisation marginale en France dans l'indication.

Au final, la sélection des options thérapeutiques incluses dans l'AIB est identique à celle effectuée pour l'analyse de l'efficience.

Analyse HAS

Les options thérapeutiques intégrées dans les scénarios de l'AIB sont pertinentes et les exclusions sont justifiées.

4.3. Méthode et hypothèses

► Description générale

Le modèle de l'AIB, développé sous Excel®, permet d'estimer l'impact budgétaire de l'introduction et de la diffusion de l'association nivolumab + ipilimumab en France comme nouvelle alternative dans le traitement des patients atteints d'un CCR avancé ou métastatique de pronostic intermédiaire ou défavorable.

Compte tenu de la pathologie, un modèle selon une approche multi-cohortes ouvertes a été retenu. A partir de ce modèle, 2 scénarios indépendants sont réalisés, puis comparés : un scénario sans l'association nivolumab + ipilimumab et un scénario intégrant l'association. Chacun de ces scénarios est réalisé pour la même population cible.

Le modèle d'impact budgétaire prend en compte :

- La population rejointe incidente (nombre de patients incidents traités chaque année) pour chaque stratégie thérapeutique, estimée à partir de données de parts de marché (cf. section suivante) ;
- Les coûts liés aux traitements (cf. Mesure et valorisation des coûts), à savoir : coûts d'acquisition et d'administration, coûts de suivi des patients, coûts de prise en charge des événements indésirables, coûts de traitement post-progression et coûts de transports.

Les résultats de ce modèle détaillent l'impact budgétaire total annuel de l'introduction de l'association nivolumab + ipilimumab, ainsi que l'impact budgétaire total cumulé sur les 3 années (2020-2022) de l'horizon temporel pour les patients au pronostic intermédiaire/défavorable. L'impact budgétaire est également présenté par poste de coûts pour chaque scénario étudié.

¹⁸ B Escudier, C Porta, M Schmidinger, N Rioux-Leclercq, A Bex, V Khoo, V Grünwald, S Gillessen, A Horwich, ESMO Guidelines Committee, Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, Volume 30, Issue 5, May 2019, Pages 706–720, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056>

Analyse HAS

Le modèle et l'approche adoptée pour le calcul de l'impact budgétaire sont acceptables.

► Parts de marché*Scénario sans l'association nivolumab + ipilimumab*

Dans le scénario sans l'association nivolumab + ipilimumab, les parts de marché des traitements considérés (et actuellement disponibles) ont été estimées à partir d'une étude de marché réalisée fin 2017.

Il s'agit d'une étude transversale menée auprès d'un échantillon de 75 médecins (63 oncologues et 12 urologues) médecins spécialisés dans la prise en charge du cancer du rein métastatique en France qui initient des prescriptions et assurent le suivi de leurs patients. La période de collecte des données a eu lieu entre le 09/10/2017 et le 17/11/2017. La sélection des médecins participants a été réalisée selon la méthode des quotas, considérant :

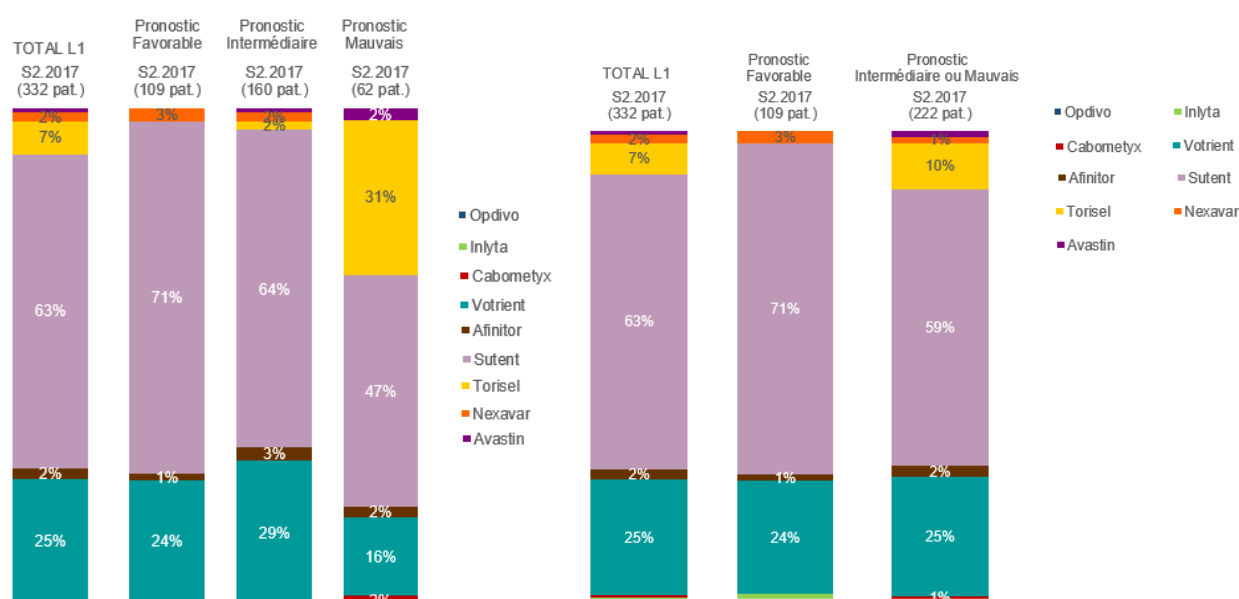
- des quotas régionaux (à partir des 5 régions déterminées selon l'indicatif téléphonique des centres : Ile de France, Nord-Ouest, Nord-Est, Sud-Est et Sud-Ouest),
- la spécialité des médecins interrogés (oncologues, urologues),
- le type d'établissement du spécialiste (AP/CHU, CH/CHG, Clinique/établissement privé et CLCC).

Les critères d'inclusion des médecins participants étaient les suivants :

- être spécialisé en urologie et/ou en oncologie,
- décider des traitements des patients atteints de cancer du rein métastatique suivis dans leur service,
- disposer d'une patientèle d'au moins 10 patients atteints de cancer du rein métastatique actuellement sous traitement actif (dont au moins 3 en 1^{ère} ligne de traitement, au moins 4 en 2^{ème} ligne et au moins 3 en 3^{ème} ligne ou plus).

Les résultats de prescriptions en 1^{ère} ligne du traitement cancer du rein métastatique issus de cette étude sont présentés Figure 35.

Figure 35 : Distribution des patients selon le traitement reçu en 1ère ligne et leur groupe pronostic au cours du dernier semestre 2017. Source : rapport technique de l'industriel.



Les parts de marché ont été recalculées pour la population totale de l'indication (pronostic intermédiaire et mauvais pronostic), en ne retenant que les traitements d'intérêt pour l'AIB (sunitinib SUTENT®, pazopanib VOTRIENT® et temsirolimus TORISEL®).

De plus, sans nouvel entrant en 2018 et en 2019, les parts de marché de ces traitements ont été considérées identiques à celles de fin 2017. En effet, certains de ces traitements étant disponibles depuis 2008, il est estimé que les parts de marché des traitements de 1^{ère} ligne seront stables.

Les parts de marché des traitements finalement retenues dans le scénario sans l'association nivolumab + ipilimumab pour les patients au pronostic intermédiaire/défavorable sont présentées dans le Tableau 48 ci-dessous.

Tableau 48 : Parts de marché dans le scénario sans l'association nivolumab + ipilimumab. Source : rapport technique de l'industriel.

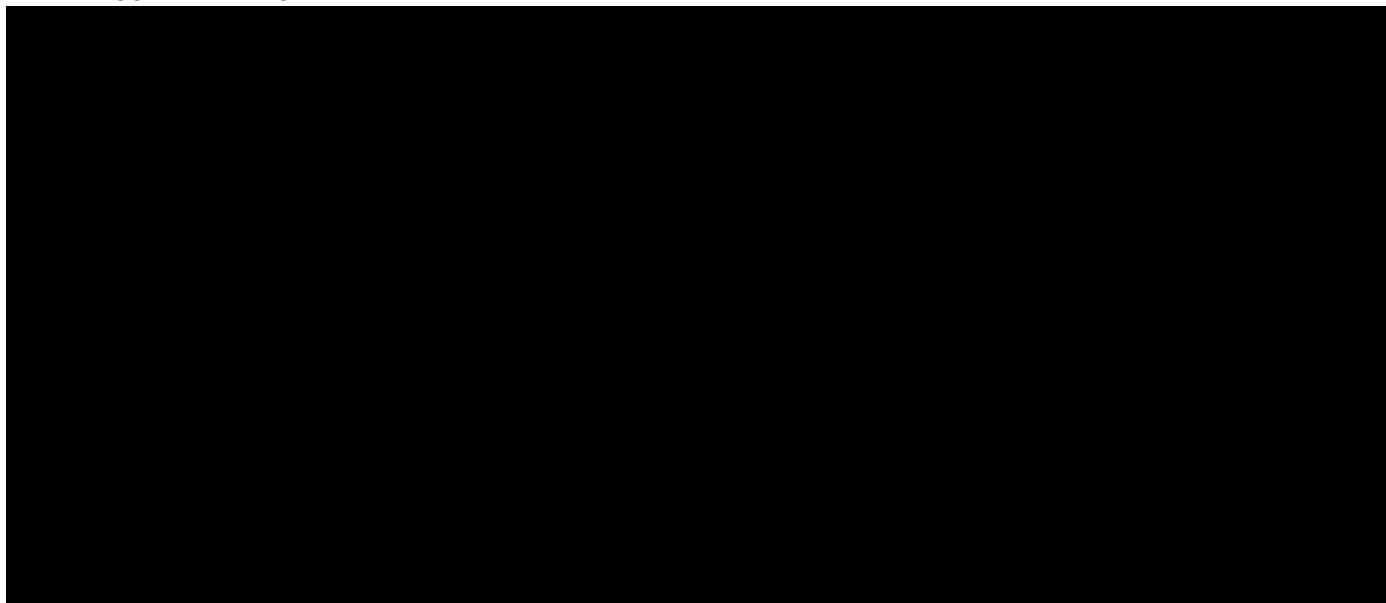
	2017 Etude de marché	2017 Données pondérées	Horizon temporel de l'AIB		
			2020	2021	2022
Sunitinib	63%	63%	63%	63%	63%
Pazopanib	25%	26%	26%	26%	26%
Temsirolimus	7%	11%	11%	11%	11%
Total	95%	100%	100%	100%	100%

Scénario avec l'association nivolumab + ipilimumab

Afin d'estimer l'impact de la commercialisation de l'association nivolumab + ipilimumab sur la distribution des traitements de l'indication, les données issues du marché américain ont été mobilisées. La Figure 36 présente l'évolution des parts de marché des traitements de 1^{ère} ligne chez les patients au pronostic intermédiaire / défavorable aux Etats-Unis.

D'après ces données, avant l'arrivée de l'association nivolumab + ipilimumab, les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) sunitinib, pazopanib et cabozantinib, dominaient le marché des traitements de 1^{ère} ligne du carcinome à cellules rénales, de façon similaire à ce qui a été observé en France dans l'étude de marché (Figure 35). Suite à son introduction sur le marché américain, l'association nivolumab + ipilimumab est rapidement devenue le traitement le plus initié chez les patients au pronostic intermédiaire/défavorable.

Figure 36 : Evolution des parts de marché des traitements du cancer du rein en 1ère ligne pour les patients au pronostic intermédiaire/défavorable aux Etats-Unis entre mai et novembre 2018. Source : rapport technique de l'industriel.



D'après les hypothèses de BMS, il est estimé que l'association nivolumab + ipilimumab dans cette extension d'indication soit rendue disponible début 2020 qui constitue donc la première année de commercialisation dans l'AIB.

Les parts de marché considérées dans ce scénario de l'AIB sont issues des données observées sur le marché américain, de modèles et d'hypothèses de diffusion internes de BMS :

- Année 1 : d'après les hypothèses de BMS, il est estimé que l'introduction de l'association va être relativement forte et rapide. Sa part de marché est estimée à █% en moyenne en 2020. Cette hypothèse est étayée par le fait que l'association a démontré un bénéfice en termes de survie globale par rapport au sunitinib, et par sa place actuelle privilégiée dans les recommandations cliniques européennes. Par ailleurs, aux Etats-Unis, après 6 mois de commercialisation, la part de marché de l'association était entre █% (Figure 36).
- Années 2 et 3 : En 2021, 1^{ère} année pleine de commercialisation pour l'association nivolumab + ipilimumab, sa part de marché serait de █% et le marché atteindrait sa stabilité : il resterait identique en 2022 sans l'arrivée de nouveaux entrants. Il est considéré que les habitudes de prescription d'ITK depuis plus de 10 ans dans cette population ne permettraient pas à l'association d'obtenir une part de marché plus importante.

Le cabozantinib n'ayant pas été inclus dans l'AIB (4.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire), les parts de marché estimées pour ce traitement ont été redistribuées à parts égales entre l'association nivolumab + ipilimumab et le sunitinib sur l'ensemble de l'horizon temporel. Le pazopanib en bénéficie également dans une moindre mesure, en années 2 et 3.

Les parts de marché ainsi retenues dans le scénario avec l'association nivolumab + ipilimumab sont présentées dans le Tableau 49 ci-dessous.

Tableau 49 : Parts de marché dans le scénario sans l'association nivolumab + ipilimumab. Source : rapport technique de l'industriel.

	2017	2017	Horizon temporel de l'AIB		
	Etude de marché	Données pondérées	2020	2021	2022
Nivolumab + ipilimumab	NA	NA	█	█	█
Sunitinib	63%	63%	█	█	█
Pazopanib	25%	26%	█	█	█
Temsirolimus	7%	11%	█	█	█
Total	95%	100%	100%	100%	100%

Des analyses en scénario ont été menées afin d'estimer la sensibilité des résultats aux hypothèses de parts de marché.

Les parts de marchés considérées dans les deux scénarios de l'AIB sont résumées dans le Tableau 50 ci-dessous.

Tableau 50 : Parts de marché. Source : rapport technique de l'industriel.

		Horizon temporel de l'AIB		
		2020	2021	2022
Scénario sans nivolumab + ipilimumab	Nivolumab + ipilimumab	NA	NA	NA
	Sunitinib	63%	63%	63%
	Pazopanib	26%	26%	26%
	Temsirolimus	11%	11%	11%
	<i>Total</i>	<i>100%</i>	<i>100%</i>	<i>100%</i>
Scénario avec nivolumab + ipilimumab	Nivolumab + ipilimumab	■	■	■
	Sunitinib	■	■	■ %
	Pazopanib	■	■	■
	Temsirolimus	■	■	■
	<i>Total</i>	<i>100%</i>	<i>100%</i>	<i>100%</i>

Analyse HAS

Les traitements pris en compte dans l'AIB représentent 95% des prescriptions dans l'indication d'après les données de l'étude de marché de l'industriel ce qui laisse supposer une bonne représentativité de l'AIB dans cette indication.

La méthode de pondération des données de prescription de 2017 issues de l'étude de marché pour ne correspondre qu'aux traitements modélisés dans l'AIB n'est pas présentée. En tout état de cause il n'est pas fait l'hypothèse d'une répartition équivalente des traitements entre les données observées et les données pondérées. La part du sunitinib reste identique après pondération, celle du pazopanib augmente de 1% et la part du temsirolimus passe de 6% à 11% sans que cela ait été justifié et qu'il s'agit d'un traitement uniquement administré dans le sous-groupe de patients au pronostic défavorable.

La prise de parts de marché de ■% en 2020 à ■% en 2021 et 2022 de l'association nivolumab + ipilimumab peut sembler importante au regard des ■% observés aux Etats-Unis entre mai et novembre 2018. Cela peut s'expliquer par le plus faible nombre d'options thérapeutiques disponibles en France, notamment le cabozantinib qui n'est presque pas prescrit dans cette indication contrairement à une utilisation de l'ordre de ■% observées aux Etats-Unis.

4.4. Mesure et valorisation des coûts

Les postes de coûts inclus dans l'AIB sont :

- Les coûts des traitements, comprenant : les coûts d'acquisition et d'administration ;
- Les coûts de suivi des patients ;
- Les coûts de gestion des événements indésirables ;
- Les coûts de traitements post-progression.

En cohérence avec le choix de la perspective retenue, la valorisation des coûts a fait l'objet d'une déduction du reste à charge annuel des patients pour n'inclure que les coûts supportés par l'Assurance Maladie obligatoire. Les coûts indirects n'ont pas été pris en compte.

Tous les coûts sont exprimés en Euros 2018. Les coûts antérieurs ont été valorisés via un ajustement par l'indice des prix à la consommation, publié par l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE).

- *Coûts d'acquisition des traitements*

Les coûts d'acquisition ont été estimés en prenant en compte le conditionnement le plus approprié à la posologie recommandée pour la prise en charge des patients de l'indication. Ils sont exprimés en prix public toutes taxes comprises (PPTTC) et valorisés à partir de la base des médicaments et informations tarifaires de l'Assurance maladie (BdM_IT).

Traitements administrés par voie orale

A ce coût est additionnée l'honoraire de dispensation de 1,02 € TTC pour les traitements administrés par voie orale et délivrés en officines, à savoir le pazopanib et le sunitinib. Pour le pazopanib, 2 conditionnements sont disponibles. Le coût d'acquisition retenu pondère ces conditionnements des données de ventes observées dans le GERS pour l'année 2017. Le détail est présenté Tableau 51.

Tableau 51 : Coûts d'acquisition des traitements administrés par voie orale. Source : rapport technique de l'industriel.

Traitement	Conditionnement	Posologie	Coût par boîte	Coût pour 4 semaines
Pazopanib	Comprimés de 400mg Boîte de 30 comprimés GERS : 27%	800mg/jour	1 455,87 €	2 651,99 €
	Comprimés de 400mg Boîte de 60 comprimés GERS : 73%	800mg/jour	2 815,41 €	
Sunitinib	Comprimés de 50mg Boîte de 28 comprimés	50mg/jour 4 semaines de traitement et 2 semaines d'arrêt	4 389,67 €	2 926,45 €

Traitements administrés par voie intraveineuse

Poids moyen

Les coûts d'acquisition des traitements administrés par voie intraveineuse (IV) selon la posologie recommandée sont calculés pour un poids moyen des patients de 79 kg qui correspond au poids moyen des patients français inclus dans CheckMate-214.

Perte de reliquats

Lors de l'administration par voie IV de la dose d'une molécule par unité de poids du patients, il est possible qu'une partie du flacon ne soit pas utilisée lorsque le format de présentation ne permet

pas d'administrer l'intégralité du contenu pour un poids donné. Dans ce cas, une dose ajustée par la perte de reliquat a été calculée pour prendre en compte ce paramètre :

- Durant la phase d'induction du traitement par nivolumab + ipilimumab (les 3 premiers mois de traitement), la posologie est dépendante du poids du patient. Pour des patients pesant 79 kg en moyenne cela correspond à une perte de reliquat moyenne de 3 mg de nivolumab.
- Une étude menée à l'Institut Gustave Roussy a estimé la perte globale de plusieurs traitements biologiques, dont nivolumab¹⁹. Au total, sur une période de 3 mois allant d'avril à juin 2016, la dose cumulée prescrite de nivolumab avait été de 53 647 mg mais la dose cumulée réellement consommée avait atteint 54 220 mg. La différence, représentant la perte de reliquat, était de 1,06% (573 mg).
- Pour ipilimumab, aucune étude similaire n'a été identifiée. Une hypothèse de perte de reliquat similaire à celle de nivolumab a été retenue.
- La même hypothèse a été effectuée pour temsirolimus.

Au final, dans l'analyse de référence, les doses reçues par les patients ont été ajustées pour tenir compte des pertes de reliquats des 3 traitements administrés par voie IV (nivolumab, ipilimumab et temsirolimus). Il est fait l'hypothèse que la contenance d'un flacon n'est pas de 100% mais de 98,94%, soit 1,06% de perte de reliquat. Cette hypothèse est testée en analyse de sensibilité.

Posologie

Durant la phase de maintenance de nivolumab, les patients peuvent être traités par une dose fixe de nivolumab à 240 mg toutes les 2 semaines ou à 480 mg toutes les 4 semaines.

La proportion de patients qui vont bénéficier de l'une ou de l'autre posologie n'est pas connue aujourd'hui. Il est donc fait l'hypothèse que 50% des patients recevront du nivolumab à 240 mg toutes les 2 semaines et 50% du nivolumab à 480 mg toutes les 4 semaines. L'impact de cette hypothèse sur les résultats est testé en analyse de sensibilité.

Le détail du calcul des coûts d'acquisition des traitements administrés par voie IV est présenté Tableau 52.

¹⁹ Cornic, L., et al., Economic Evaluation of Drug Wastage Impact on Healthcare Expenditures in French Hospitals. Value in Health, 2016. 19(7): p. A718.

Tableau 52 : Coûts d'acquisition des traitements administrés par voie IV. Source : rapport technique de l'industriel.

Traitement	Conditionnement	Phase	Coût par flacon	Coût par mg	Posologie	Dose	Perte de reliquats	Dose ajustée	Coût pour 4 semaines
Ipilimumab	5mg/ml Flacon de 10ml	Induction	2 930,27 €	58,61 €	1mg/kg toutes les 3 semaines 4 doses	79mg	1,06%	79,85mg	6 239,24 €
	5mg/ml Flacon de 40ml	Induction	11 721,08 €						
Nivolumab	10mg/ml Flacon de 4ml	Induction	413,53 €	10,34 €	3mg/kg toutes les 3 semaines 4 doses	237mg	1,06%	39,54mg	3 301,34 €
	10mg/ml Flacon de 10ml	Induction	1 033,62 €					200mg	
	240mg	Maintenance	2 481,18 €		240mg toutes les 2 semaines	240mg	NA	NA	4 962,36 €
	480mg	Maintenance	4 962,36 €		480mg toutes les 4 semaines	480mg			
Temsirolimus	25mg/ml Flacon de 1,2ml	NA	727,77 €	24,26 €	25mg toutes les semaines	25mg	1,06%	25,27mg	2 451,89 €

Les coûts d'acquisitions ainsi calculés sont introduits dans le modèle sous la forme de coûts de traitement mensuels, synthétisés Tableau 53.

Tableau 53 : Coûts d'acquisitions mensuels. Source : rapport technique de l'industriel.

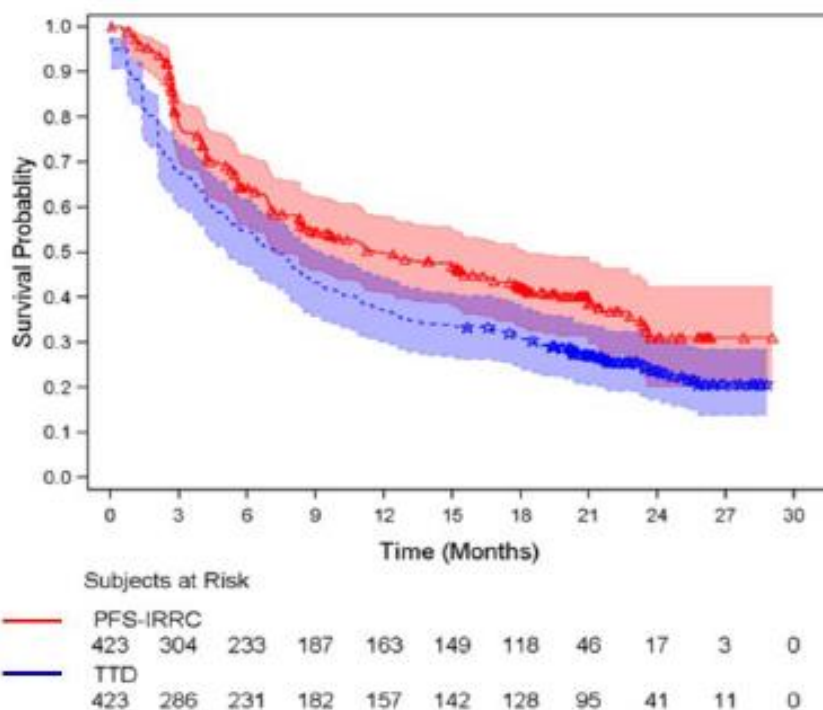
Traitement	Coût mensuel
Nivolumab + ipilimumab - induction	10 371,12 €
Nivolumab - maintenance	5 394,35 €
Sunitinib	3 181,20 €
Pazopanib	2 882,86 €
Temsirolimus	2 665,34 €

Durée de traitement

La durée de survie sans progression est utilisée pour estimer la durée de traitement et ainsi calculer les coûts de traitement.

En effet, la seule information commune connue pour tous les traitements retenus dans l'analyse étant la survie sans progression, il est estimé que les patients sont traités jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'au décès s'il survient avant (hypothèse identique à celle retenue pour l'analyse de l'efficience). Compte tenu des courbes présentées Figure 37, ce choix est a priori en défaveur du traitement nivolumab + ipilimumab. En effet, la courbe de survie sans progression de l'association est légèrement supérieure à celle du temps jusqu'à l'arrêt de traitement (les intervalles de confiance autour de ces courbes se superposant). Il est donc attendu que la survie sans progression surestime légèrement la durée de traitement pour l'association nivolumab + ipilimumab.

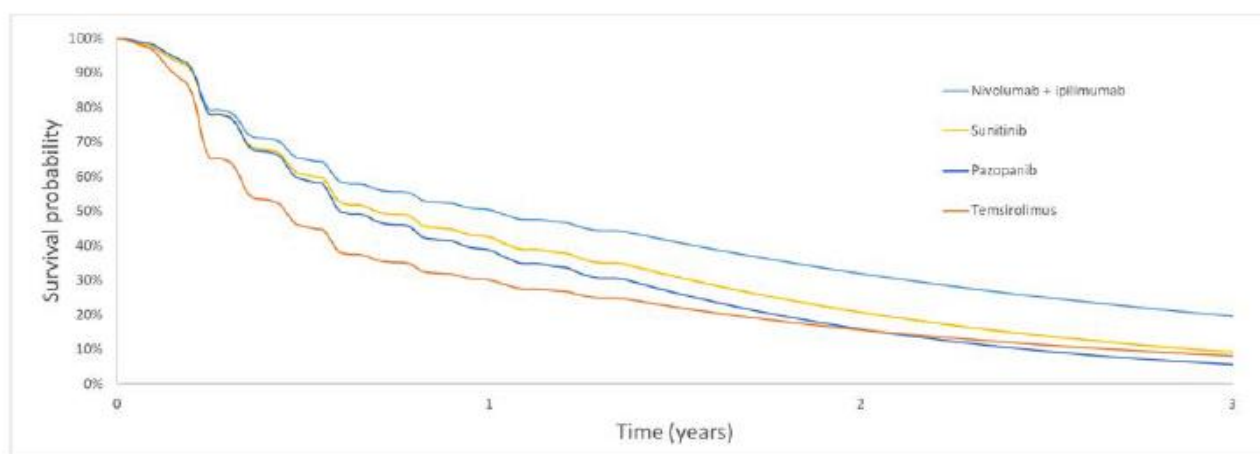
Figure 37 : Courbes de Kaplan-Meier de survie sans progression et temps jusqu'à l'arrêt de traitement de l'association nivolumab + ipilimumab. Source : rapport technique de l'industriel.



Comme pour l'analyse de l'efficience, les données d'efficacité intégrées dans l'AIB sont issues de l'essai CheckMate-214 et de la méta-analyse en réseau fondée sur l'approche des polynômes fractionnaires.

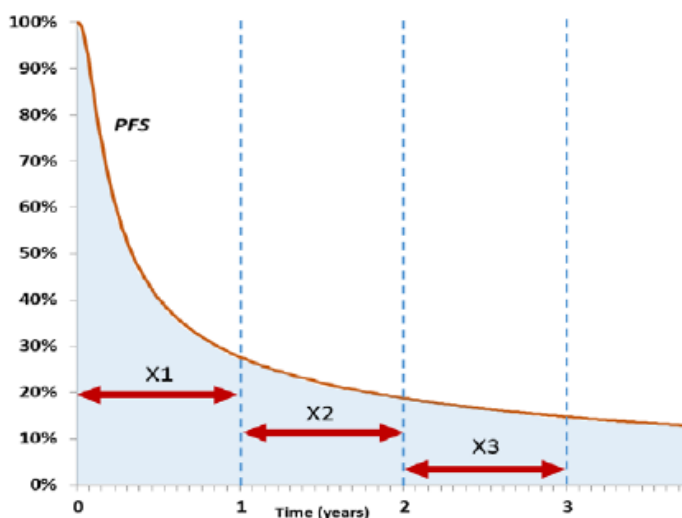
La Figure 38 ci-dessous représente la courbe de SSP estimée pour chaque traitement pour le groupe pronostique intermédiaire/défavorable sur l'horizon temporel retenu (3 ans).

Figure 38 : Courbes de survie sans progression utilisées pour estimer les durées de traitement, sur l'horizon temporel de l'AIB. Source : rapport technique de l'industriel.



A partir de ces courbes, une durée de traitement moyenne annuelle par stratégie a été calculée. Pour chaque année, la durée moyenne de traitement a été calculée à partir des aires sous la courbe, comme illustré dans la Figure 39.

Figure 39 : Méthode de calcul de la durée de traitement annuelle. Source : rapport technique de l'industriel.



La durée moyenne de traitement annuelle par stratégie a ensuite été appliquée à chaque cohorte incidente de patients selon le schéma suivant :

- La cohorte 1 reçoit X1, X2 et X3 ;
- La cohorte 2 reçoit X1 et X2 ;
- La cohorte 3 reçoit X1 uniquement.

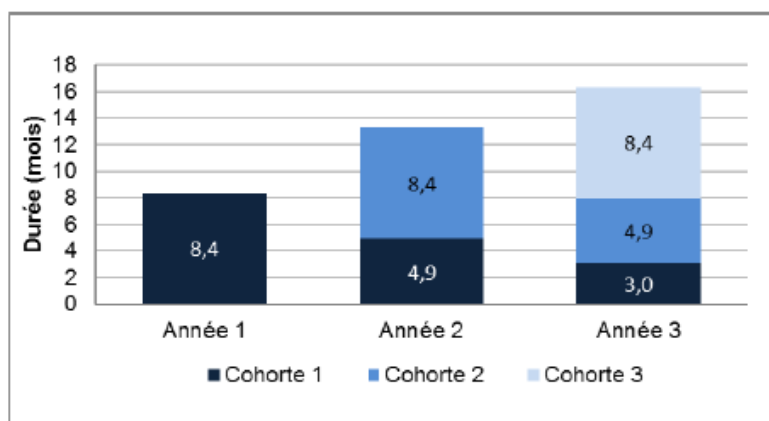
Les durées moyennes annuelles par stratégie ainsi calculées sont présentées dans le Tableau 54.

Tableau 54 : durées moyennes annuelles de traitement (en mois). Source : rapport technique de l'industriel.

Traitement	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Nivolumab + ipilimumab	8,4	4,9	3,0	16,4
Sunitinib	7,9	3,7	1,7	13,4
Pazopanib	7,7	3,2	1,2	12,1
Temsirolimus	6,5	2,7	1,4	10,6

La durée de traitement estimée pour l'association nivolumab + ipilimumab est légèrement supérieure à celle de sunitinib (16,4 mois vs 13,4 mois), ce qui est le reflet des résultats de l'essai CheckMate-214 : différence de survie sans progression non statistiquement significative, mais plus élevée pour l'association.

A partir de ces durées de traitement annuelles, il est possible d'estimer la durée de traitement pour chaque cohorte incidente. Par exemple, la Figure 40 présente la durée de traitement pour chaque cohorte incidente pour l'association.

Figure 40 : Durée moyennes de traitement de chaque cohorte incidente annuelle pour l'association nivolumab + ipilimumab. Source : rapport technique de l'industriel.

Ainsi, pour l'association nivolumab + ipilimumab :

- La cohorte incidente de l'année 1 (Cohorte 1) est traitée durant 8,4 mois à l'année 1, 4,9 mois l'année 2 et 3,0 mois l'année 3 ;
- La cohorte incidente de l'année 2 (Cohorte 2) est traitée durant 8,4 mois à l'année 2, et 4,9 mois l'année 3 ;
- La cohorte incidente de l'année 3 (Cohorte 3) est traitée durant 8,4 mois à l'année 3.

Afin d'évaluer l'impact de la durée de traitement sur les résultats de l'AIB, 3 analyses de sensibilité ont été conduites.

- *Coûts d'administration*

Seuls les traitements administrés par voie IV sont associés à un coût d'administration. Ils ont été valorisés à partir du PMSI et du GHS 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances ».

D'après la publication de Maroun et al.²⁰ portant sur le fardeau économique du carcinome à cellules rénales à l'hôpital, les patients étaient majoritairement hospitalisés dans le secteur public (80% versus 20%). Cette proportion permet de calculer un coût d'administration moyen pondéré,

²⁰ Maroun et al. 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 11(9): e0162864. doi:10.1371/journal.pone.0162864

en tenant compte d'une prise en charge par les établissements de santé publics et privés (Tableau 55).

Tableau 55 : Coûts d'administration des traitements administrés par voie IV. Source : rapport technique de l'industriel.

	Tarif	Coût moyen pondéré
Etablissements publics	382,77 €	366,49 €
Etablissements privés	301,36 €	

- *Coûts de gestion des EI*

Identification et mesure

Cf analyse de l'efficience : 2.3.5 Estimation d'occurrence des événements intercurrents page 46.

Valorisation

Faute de données disponibles correspondant à la perspective adoptée dans l'AIB (à savoir l'Assurance Maladie obligatoire) l'étude de Mickisch et al. 2010²¹ a été mobilisée. L'objectif de cette étude était d'estimer les coûts des EI des patients atteints de CCR recevant un traitement de 1^{ère} ligne en France selon une perspective collective. L'impact de cette différence de perspective sur les résultats de l'analyse est jugé très faible. Les coûts issus de cette publication ont été exprimés en Euros 2018.

Pour les EI non présentés dans cette étude, des hypothèses ont été faites :

- L'arthralgie a été rapprochée de la douleur aux extrémités, la dyspepsie de la nausée et le prurit du rash.
- Il a été estimé que la prise en charge de la dysgueusie n'engendre pas de prise en charge particulière.
- Le coût de la prise en charge de la toux et de l'hypothyroïdie, ont été de façon identique quel que soit le grade. La prise en charge de la toux repose sur une consultation chez le médecin généraliste et la prise en charge de l'hypothyroïdie sur une consultation chez le médecin généraliste et une prescription de Levothyrox® (lévothyroxine sodique) pour une durée d'un an. Le coût de cette prescription a été estimée à partir des données de l'année 2017 sur les médicaments remboursés par l'Assurance maladie (Medic'AM) et exprimé en Euros 2018, en sélectionnant les 3 médicaments les plus vendus.

La prise en charge des EI de grade 3-4 étant effectuée en règle générale à l'hôpital, un coût de transport devrait être pris en compte. Il a été considéré que le coût de suivi global (cf section suivante) a été intégré au modèle incluant déjà des coûts de transport, les coûts de transport compris dans l'estimation des coûts des EI ont été retirés afin d'éviter un double comptage.

Les coûts unitaires pour chaque type d'EI pris en compte dans l'AIB sont rapportés dans le Tableau 56.

²¹ Mickisch G, Gore M, Escudier B et al. Costs of managing adverse events in the treatment of first-line metastatic renal cell carcinoma : bevacizumab in combination with interferon-a2a compared with sunitinib. British Journal of Cancer 2010;102 : 80 – 86.

Tableau 56 : Valorisation des EI. Source : rapport technique de l'industriel.

EI	Grade	Coût unitaire	Source
Anémie	1-2	1 740,67 €	Mickisch et al. 2010
	3-4	4 386,88 €	
Arthralgie	1-2	39,13 €	Hypothèse : équivalence avec syndrome mains-pieds
	3-4	984,92 €	
Diarrhée	1-2	45,84 €	Mickisch et al. 2010
	3-4	2 762,48 €	
Diminution de l'appétit	1-2	40,25 €	
	3-4	2 136,42 €	
Dysgueusie	1-2	0 €	Hypothèse : pas de prise en charge
	3-4		
Dyspepsie	1-2	81,61 €	Hypothèse : équivalence avec nausée
	3-4	673,01 €	
Fatigue/asthénie	1-2	40,25 €	Mickisch et al. 2010
	3-4	2 136,42 €	
Hypertension	1-2	167,69 €	
	3-4	2 922,35 €	
Hypothyroïdisme	1-2	63,30 €	Medic'AM 2017
	3-4		
Maux de tête	1-2	35,77 €	Mickisch et al. 2010
	3-4	1 360,56 €	
Nausée	1-2	81,61 €	
	3-4	673,01 €	
Neutropénie	1-2	556,74 €	
	3-4	4 954,81 €	
Prurit	1-2	34,66 €	Hypothèse : équivalence avec rash
	3-4	1 405,28 €	
Pyrexie (fièvre)	1-2	87,20 €	Mickisch et al. 2010
	3-4	2 499,76 €	
Rash	1-2	34,66 €	
	3-4	1 405,28 €	
Stomatite	1-2	34,66 €	
	3-4	2 638,39 €	
Syndrome mains-pieds	1-2	39,13 €	
	3-4	984,92 €	
Vomissements	1-2	81,61 €	
	3-4	673,01 €	
Toux	1-2	31,24 €	Hypothèse : consultation chez le généraliste
	3-4		

Ces coûts ont été répartis et appliqués sur toute la durée de traitement, proportionnellement à la durée moyenne de traitement par année. Par exemple, si la durée moyenne de traitement est de 8 mois en année 1, 4 mois en année 2, et 2 mois en année 3, $(8/(8+4+2))=57\%$ des EI seront modélisés l'année 1.

- *Coûts de suivi*

Les coûts liés à la prise en charge des patients ont été identifiés dans la publication de Maroun et al. 2017²². L'objectif de cette étude était de décrire 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.

Certaines consommations de ressources n'ont pas été retenues afin d'éviter un double comptage, notamment, le coût des prescriptions médicamenteuses et le coût des hospitalisations ont été exclus de la sélection :

- Le coût des thérapies ciblées orales n'a pas été considéré ainsi que celui des autres prescriptions. En effet, les prescriptions de médicaments non liés au traitement du cancer étaient majoritairement des traitements liés à la gestion des EI (analgésiques, anti-diarrhéiques anti-inflammatoires intestinaux...).
- Les coûts d'hospitalisation rapportés dans l'étude de Maroun et al. (2017) incluaient les coûts des molécules inscrites sur la liste en sus, les hospitalisations liées à l'administration des traitements (séances de chimiothérapie/radiothérapie) et les hospitalisations liées aux soins palliatifs. Ces coûts étant déjà intégrés dans le modèle à partir de sources externes, ils n'ont pas été pris en compte.

Tableau 57 : Coûts mensuels de prise en charge identifiés dans l'étude de Maroun et al. Source : rapport technique de l'industriel.

Postes de coûts	Pré-progression	Post-progression	Prise en compte
Consultations	70,00 €	58,00 €	Oui
Soins infirmiers	65,00 €	85,00 €	Oui
Prescriptions	2 814,00 €	1 716 €	Non
Thérapies ciblées orales	2 612,00 €	1 487,00 €	
Autres prescriptions	202,00 €	229,00 €	
Actes médicaux et imagerie	59,00 €	36,00 €	Oui
Bilans biologiques	65,00 €	58,00 €	Oui
Dispositifs médicaux	87,00 €	94,00 €	Oui
Autres	46,00 €	51,00 €	Oui
Hospitalisations	2 019,00 €	3 087,00 €	Non
Arrêts maladie	210,00 €	198,00 €	Oui
Transports médicaux	162,00 €	157,00 €	Oui

Les coûts finalement retenus sont actualisés en Euros 2018 tels que présentés Tableau 58 et intégrés dans la modélisation mensuellement sur les 3 années proportionnellement à la durée de traitement estimée (Tableau 54).

Tableau 58 : Coûts de suivi mensuel intégrés dans la modélisation. Source : rapport technique de l'industriel.

	Suivi pré-progression	Suivi pré-progression
Coût Euros 2018	780,94 €	753,33 €

²² Maroun et al. Real-world costs and outcomes in metastatic renal cell carcinoma patients treated by targeted therapies: a cohort study from the French health insurance database. Curr Med Res Opin. 2017 Oct;33(10):1755-1762.

- *Coût de traitement post-progression*

Dans l'analyse, le coût des traitements reçus en 2^{ème} ligne et plus a été considéré. En effet, l'introduction et la diffusion de l'association nivolumab ipilimumab en 1^{ère} ligne de traitement peut avoir un impact sur les stratégies ultérieures : il est peu probable que les patients bénéficiant de l'association en 1^{ère} ligne soient traités par nivolumab en monothérapie en 2^{ème} ligne et plus (traitement disponible en France depuis le 27/12/2016). Il apparaît donc pertinent de retenir le coût des traitements reçus en 2^{ème} ligne et plus.

La proportion de patients qui recevront au moins un traitement systémique ultérieur est issue de l'essai CheckMate-214 : 54% des patients de pronostic intermédiaire ou défavorable ont reçu un traitement ultérieur (quel que soit le traitement administré).

Tableau 59 : proportion de patients recevant au moins un traitement systémique ultérieur dans l'essai CheckMate-214. Source : rapport technique de l'industriel.

	Post nivolumab + ipilimumab	Post sunitinib	Total
Gel de base du 7 août 2017 (17,5 mois de suivi minimum)	39,5%	55,2%	49%
Gel de base du 1er août 2018 (30 mois de suivi minimum)	47,5%	61,5%	54%

La distribution de ces traitements (2^{ème} ligne ou plus) issue de l'essai CheckMate-214 est présentée Tableau 60.

Tableau 60 : Distribution des traitements post-progression dans l'essai ChecMate-214. Source : rapport technique de l'industriel.

Traitement post-progression	Post nivolumab + ipilimumab		Post sunitinib	
	N	%	N	%
Axitinib	68	34%	92	36%
Cabozantinib	44	22%	40	16%
Everolimus	34	17%	46	18%
Nivolumab	19	10%	143	56%
Pazopanib	71	35%	23	9%
Sunitinib	94	47%	41	16%

Le coût moyen des traitements post-progression a ainsi été calculé à partir :

- de la distribution issue de l'essai clinique (Tableau 60), en faisant l'hypothèse qu'après une 1^{ère} ligne de traitement par pazopanib ou temsirolimus, les patients reçoivent les mêmes traitements que ceux observés dans l'essai CheckMate-214 post sunitinib ;
- de la durée de traitement estimée. En l'absence de données quant à la durée moyenne de traitement en 2^{ème} ligne ou plus dans l'essai CheckMate-214, les données de l'étude de marché ont été mobilisées (4.3 Parts de marché). D'après cette étude, la durée moyenne de traitement en 2^{ème} ligne et plus est estimée à 8,6 mois.
- du coût hebdomadaire de chacun de ces traitements (Tableau 61) en ajoutant un coût d'administration (Tableau 55) pour les formes IV.

Tableau 61 : coût hebdomadaire des traitements ultérieurs. Source : rapport technique de l'industriel.

	Coût hebdomadaire PPTTC € 2018
Axitinib	832,79 €
Cabozantinib	1 483,86 €
Everolimus	560,35 €
Nivolumab	1 378,02 € (dont administration IV)
Pazopanib	663,00 €
Sunitinib	731,61 €

Ainsi, le coût moyen des traitements post-progression a été estimé à 54 220,03 € pour les patients ayant progressé après un traitement par nivolumab + ipilimumab et à 59 675,66 € pour les patients ayant progressé après un traitement par sunitinib, pazopanib ou temsirolimus.

Ce coût s'applique aux 54% de patients estimés avoir une ligne de traitement ultérieure (Tableau 59).

Ainsi, en prenant en compte la proportion de patients recevant un traitement de 2^{ème} ligne et plus, les coûts totaux des traitements post-progression inclus dans le modèle sont les suivants.

Tableau 62 : Coûts des traitements post-progression intégrés dans l'AIB. Source : rapport technique de l'industriel

Traitement en 1 ^{ère} ligne	Coût post-progression
Nivolumab + ipilimumab	29 278,81 €
Sunitinib	32 224,86 €
Pazopanib	
Temsirolimus	

- Reste à charge pour les patients*

Les patients atteints de carcinome à cellules rénales sont pris en charge dans le cadre de l'affection longue durée n°30 « Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique ». Dans ce cadre, les patients ont droit à l'exonération du ticket modérateur (sur la base du tarif de la Sécurité Sociale) pour les soins et traitements liés à cette pathologie, à l'exception des restes à charge suivant :

- La participation forfaitaire de 1 € qui s'applique à toute consultation, acte médical ou analyse de biologie, dans la limite de 50 € par an et par personne ;
- Les franchises médicales qui s'appliquent aux médicaments (0,50 €), aux actes paramédicaux (0,50 €) et aux transports sanitaires (2 €), dans la limite de 50 € par an et par personne.

L'étude de Maroun et al. permet d'avoir une estimation de l'importante consommation de soins des patients atteints de carcinome à cellules rénales : le nombre moyen de visites médicales d'un patient atteint d'un carcinome à cellules rénale est estimé à 2,4 par mois, soit 28 visites en moyenne par an.

Ainsi, compte tenu des consommations de soins de ces patients en termes de consultations, actes médicaux, analyses biologiques et prescriptions médicamenteuses, une déduction de 100€ par an et par patient (plafond du reste à charge) a été considérée afin de représenter le reste à charge. Une analyse en scénario est réalisée sans la déduction du reste à charge

- Intégration dans le modèle*

Tableau 63 : Synthèse des coûts unitaires appliqués. Source : rapport technique de l'industriel.

	Acquisition (mensuel)	Administration (/administration)	EI (total)	Suivi (mensuel)	Traitements ultérieurs (coût total)
Nivolumab + ipilimumab	10 371,12 € 5 394,35 €	366,49 €	4 496 €	Pré progression : 780,94 € Post progression : 753,33 €	29 278,81 €
Induction					
Maintenance					
Sunitinib	3 181,20 €	0 €	5 030 €		32 224,86 €
Pazopanib	2 882,86 €	0 €	3 037 €		32 224,86 €
Temsirolimus	2 665,34 €	366,49 €	4 567 €		32 224,86 €

Analyse HAS

Coûts des EI

La méthode de sélection et de modélisation des EI est identique à celle de l'analyse de l'efficacité et fait l'objet d'une analyse critique qui s'applique également dans le cadre de l'AIB.

Coûts de suivi

L'application des coûts de suivi est intégrée uniquement pendant la durée de traitement, de première ligne pour le suivi pré-progression, et des lignes ultérieures pour le suivi post-progression. Compte tenu de l'hypothèse que seuls 54% des patients initient un traitement ultérieur, les coûts de suivi post-progression sont appliqués à ces seuls patients. De ce fait, pour les 46% de patients restants, aucun coût n'est appliqué alors que ces patients reçoivent nécessairement une prise en charge pour leur pathologie. Ces coûts ne sont pas pris en compte dans l'AIB.

L'intégration des arrêts maladie, qui correspondent à un coût indirect, n'est pas recommandée en analyse de référence. Ces coûts auraient dû être exclus de l'estimation des coûts de suivi.

Coûts des traitements ultérieurs

Les limites de la répartition des traitements ultérieurs issue de l'essai CheckMate-214 sont discutées par les auteurs et acceptables en l'absence de données disponibles. Des analyses de sensibilité sont conduites autour de ces paramètres.

L'hypothèse d'une répartition identique des traitements post progression entre sunitinib et pazopanib et temsirolimus est discutable, en particulier pour le temsirolimus qui est indiqué uniquement pour le sous-groupe de patients avec un pronostic défavorable et donc susceptible de recevoir des traitements différenciés.

L'industriel estime que la proportion de patients ayant reçu une deuxième ligne de traitement et plus dans l'essai CheckMate-214 est représentative de la prise en charge post-progression après une première ligne de traitement. Ainsi, seuls 54% des patients reçoivent une deuxième ligne de traitement. Lors d'une première analyse, considérant les données au gel de la base le 7 août 2017 (avec 17,5 mois de suivi minimum) seuls 49% des patients avaient reçu un traitement post-progression. Il ne peut être exclu que l'augmentation de ce pourcentage à une date de suivi ultérieure s'explique par le manque de recul permettant d'observer l'instauration d'un traitement ultérieur. Ainsi, il est possible qu'en pratique plus de 54% des patients reçoivent un traitement après progression de leur 1^{ère} ligne de traitement, mais que le manque de recul sur les données de l'essai CheckMate-214 ne permette pas d'identifier ces patients. Pour ces patients, les coûts n'ont pas été pris en compte dans l'analyse proposée.

Par ailleurs, Il n'y a pas de 3^{ème} ligne de traitement modélisée. Considérant la durée moyenne de traitement maximale en 1^{ère} ligne (16,4 mois pour nivolumab + ipilimumab) et la durée moyenne de traitement en 2^{ème} ligne (8,6 mois quel que soit le traitement) dans l'AIB proposée, les patients sont au maximum traités 25 mois alors que l'horizon temporel de l'analyse est de 3 ans. Ceci tend à minimiser les coûts des traitements ultérieurs modélisés.

Coûts de transport

Le fait que des coûts de transport soient intégrés dans les coûts de suivi des patients ne constitue pas un argument permettant d'exclure ce poste de coûts. En effet, lors de l'administration hospitalière (pour les traitements administrés par voie IV) et lors de la prise en charge des EI, en particulier lorsque celle-ci est hospitalière, des transports sont nécessaires, en plus de ceux nécessaires lors des examens et consultations liés au suivi de la maladie et du traitement. Il s'agit de ressources consommées additionnelles qui n'ont pas été incluses dans l'analyse.

Reste à charge

La déduction de 100€ par an et par patient (correspondant au plafond du reste à charge) intégrée dans l'analyse proposée est grossière et insuffisamment justifiée. Une mesure des ressources effectivement consommées telle que recommandée, assorties d'une valorisation en lien avec la perspective retenue aurait permis une estimation plus fine de ces coûts ou à minima de justifier les montants déduits. Ce choix est exploré en analyse de sensibilité et à un impact marginal (moins de 1%) mais n'en reste pas moins non justifié.

4.5. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

► Populations rejointes simulées par le modèle

La population incidente rejointe chaque année sur l'horizon temporel 2020-2022 est calculée à partir de la population cible incidente et des parts de marché des différentes alternatives thérapeutiques pour chacun des scénarios comparés (scénario sans l'association nivolumab + ipilimumab et scénario avec l'association).

Les résultats sont présentés pour la population totale de l'indication et les sous-groupes selon le pronostic.

D'après les hypothèses de BMS, la population rejointe incidente de l'association nivolumab + ipilimumab dans la population totale de l'indication est constituée de ■■■■ patients en 2020, ■■■■ patients en 2021 et ■■■■ patients en 2022.

Tableau 64 : Population rejointe incidente (nombre de patients initiant un traitement). Source : rapport technique de l'industriel.

			2020	2021	2022
Pronostic intermédiaire	Scenario sans nivolumab + ipilimumab	Sunitinib	2 815	2 911	3 010
		Pazopanib	1 264	1 308	1 353
		Total	4 079	4 219	4 363
	Scenario avec nivolumab + ipilimumab	Nivolumab + ipilimumab	■	■	■
		Sunitinib	■	■	■
		Pazopanib	■	■	■
		Total	4 079	4 219	4 363
Pronostic défavorable	Scenario sans nivolumab + ipilimumab	Sunitinib	1 028	1 063	1 100
		Pazopanib	350	361	374
		Temsirolimus	678	702	726
		Total	2 056	2 126	2 199
	Scenario avec nivolumab + ipilimumab	Nivolumab + ipilimumab	■	■	■
		Sunitinib	■	■	■
		Pazopanib	■	■	■
		Total	2 056	2 126	2 199
Indication totale	Scenario sans nivolumab + ipilimumab	Sunitinib	3 843	3 973	4 110
		Pazopanib	1 614	1 669	1 726
		Temsirolimus	678	701	726
		Total	6 135	6 344	6 562
	Scenario avec nivolumab + ipilimumab	Nivolumab + ipilimumab	■	■	■
		Sunitinib	■	■	■
		Pazopanib	■	■	■
		Total	6 135	6 344	6 562

► Coûts totaux et désagrégés par poste

Les estimations des coûts annuels par patient sont présentées par poste de coût sur l'horizon temporel pour chacune des stratégies thérapeutiques pour la population totale de l'indication (pronostic intermédiaire et défavorable). Les estimations pour les sous-groupes en fonction du pronostic varient à la marge, en lien avec les durées de survie sans progression.

Tableau 65 : Coûts annuels par patients pour chacune des stratégies incluses dans l'AIB. Source : rapport technique de l'industriel.

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Nivolumab + ipilimumab				
Coûts d'acquisition	58 920 €	26 526 €	16 387 €	101 834 €
Coûts d'administration	5 624 €	2 446 €	1 513 €	9 582 €
Coûts de gestion des EI	4 496 €	0 €	0 €	4 496 €
Coûts de suivi	7 966 €	5 822 €	2 330 €	16 117 €
Coûts des traitements ultérieurs	12 334 €	16 944 €	0 €	29 279 €
Coûts totaux	89 341 €	51 738 €	20 229 €	161 308 €
Sunitinib				
Coûts d'acquisition	25 074 €	11 854 €	5 432 €	42 360 €
Coûts d'administration	0 €	0 €	0 €	0 €
Coûts de gestion des EI	5 030 €	0 €	0 €	5 030 €

Coûts de suivi	7 786 €	4 702 €	1 296 €	13 784 €
Coûts des traitements ultérieurs	15 372 €	16 853 €	0 €	32 225 €
Coûts totaux	53 262 €	33 409 €	6 728 €	93 399 €
Pazopanib				
Coûts d'acquisition	22 221 €	9 159 €	3 420 €	34 800 €
Coûts d'administration	0 €	0 €	0 €	0 €
Coûts de gestion des EI	3 037 €	0 €	0 €	3 037 €
Coûts de suivi	7 722 €	4 204 €	890 €	12 816 €
Coûts des traitements ultérieurs	16 018 €	16 207 €	0 €	32 225 €
Coûts totaux	48 997 €	29 571 €	4 310 €	82 878 €
Temsirolimus				
Coûts d'acquisition	17 398 €	7 117 €	3 648 €	28 164 €
Coûts d'administration	10 432 €	4 285 €	2 211 €	16 928 €
Coûts de gestion des EI	4 567 €	0 €	0 €	4 567 €
Coûts de suivi	7 281 €	3 330 €	1 034 €	11 644 €
Coûts des traitements ultérieurs	20 435 €	11 790 €	0 €	32 225 €
Coûts totaux	60 113 €	26 522 €	6 893 €	93 528 €

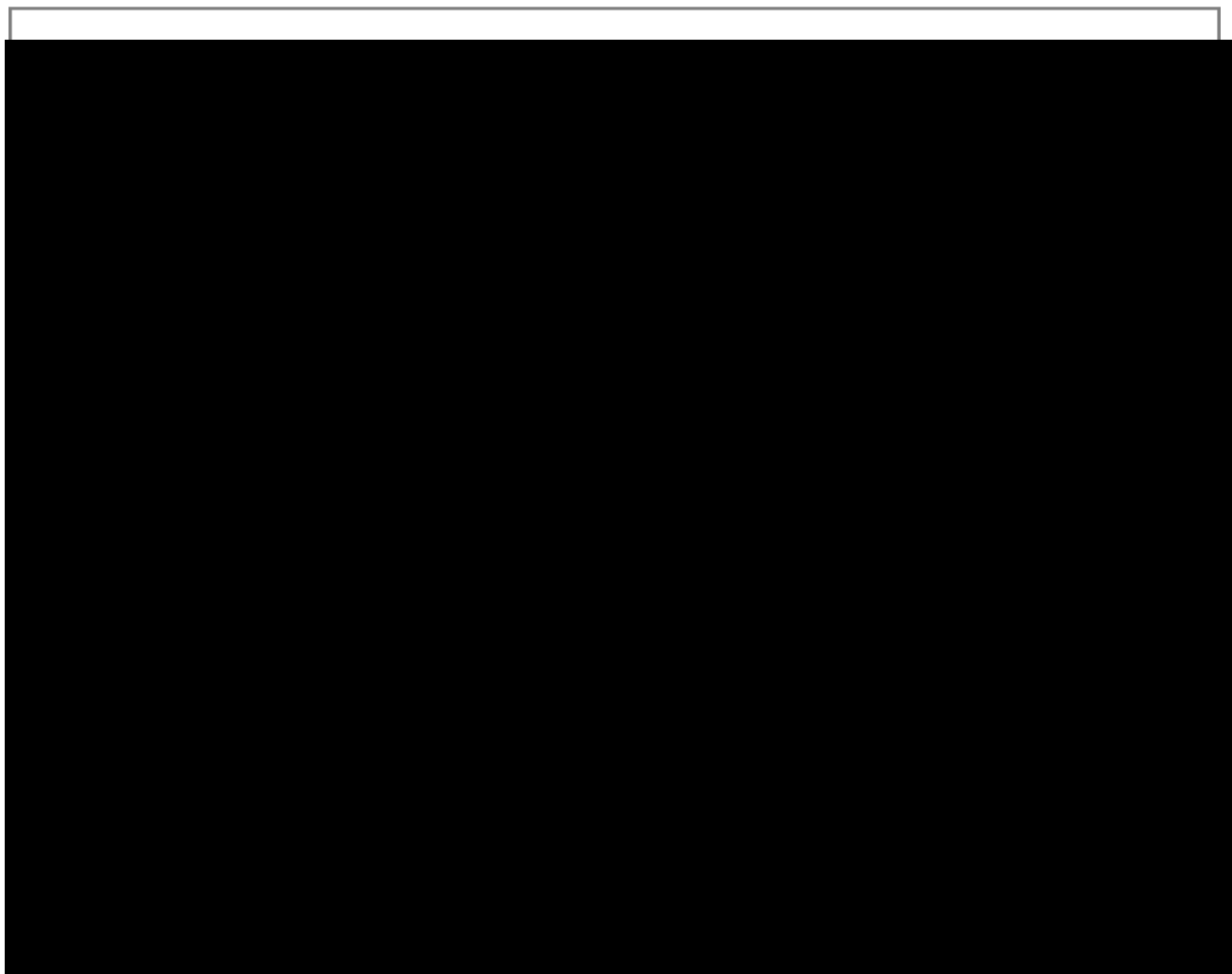
► **Impact budgétaire**

Population totale de l'indication

Tableau 66 : Coûts totaux par scénarios et impact budgétaire sur la population de l'indication.
Source : rapport technique de l'industriel.

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Scénario sans nivolumab + ipilimumab				
Coûts d'acquisition	██████	██████	██████	██████
Coûts d'administration	██████	██████	██████	██████
Coûts de gestion des EI	██████	██████	██████	██████
Coûts de suivi	██████	██████	██████	██████
Coûts des traitements ultérieurs	██████	██████	██████	██████
Coûts totaux	██████	██████	██████	██████
Scénario avec nivolumab + ipilimumab				
Coûts d'acquisition	██████	██████	██████	██████ €
Coûts d'administration	██████	██████	██████	██████
Coûts de gestion des EI	██████	██████	██████	██████
Coûts de suivi	██████	██████	██████	██████
Coûts des traitements ultérieurs	██████	██████	██████	██████
Coûts totaux	██████	██████	██████	██████
Impact budgétaire				
Coûts d'acquisition	██████	██████	██████	██████
Coûts d'administration	██████	██████	██████	██████
Coûts de gestion des EI	██████	██████	██████	██████
Coûts de suivi	██████	██████	██████	██████
Coûts des traitements ultérieurs	██████	██████	██████	██████
Coûts totaux	██████	██████	██████	██████ +37,5%

Figure 41 : Impact budgétaire cumulé à 3 ans par poste de coûts. Source : rapport technique de l'industriel.



Population de pronostic intermédiaire

Tableau 67 : Coûts totaux par scénarios et impact budgétaire sur la sous-population de pronostic intermédiaire. Source : rapport technique de l'industriel.

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Scénario sans nivolumab + ipilimumab				
Coûts d'acquisition	██████	██████	██████	██████
Coûts d'administration	██	██	██	██
Coûts de gestion des EI	██████	██████	██████	██████
Coûts de suivi	██████	██████	██████	██████
Coûts des traitements ultérieurs	██████	██████	██████	██████
Coûts totaux	██████	██████	██████	██████
Scénario avec nivolumab + ipilimumab				
Coûts d'acquisition	██████	██████	██████	██████
Coûts d'administration	██████	██████	██████	██████
Coûts de gestion des EI	██████	██████	██████	██████
Coûts de suivi	██████	██████	██████	██████
Coûts des traitements ultérieurs	██████	██████	██████	██████
Coûts totaux	██████	██████	██████	██████

Impact budgétaire				
Coûts d'acquisition	██████	██████	██████	██████
Coûts d'administration	██████	██████	██████	██████
Coûts de gestion des EI	██████	██████	██████	██████
Coûts de suivi	██████	██████	██████	██████
Coûts des traitements ultérieurs	██████	██████	██████	██████
Coûts totaux	██████	██████	██████	██████ +36,0%

Population de pronostic défavorable

Tableau 68 : Coûts totaux par scénarios et impact budgétaire sur la sous-population de pronostic défavorable. Source : rapport technique de l'industriel.

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Scénario sans nivolumab + ipilimumab				
Coûts d'acquisition	██████	██████	██████	██████
Coûts d'administration	██████	██████	██████	██████
Coûts de gestion des EI	██████	██████	██████	██████
Coûts de suivi	██████	██████	██████	██████
Coûts des traitements ultérieurs	██████	██████	██████	██████
Coûts totaux	██████	██████	██████	██████
Scénario avec nivolumab + ipilimumab				
Coûts d'acquisition	██████	██████	██████	██████
Coûts d'administration	██████	██████	██████	██████
Coûts de gestion des EI	██████	██████	██████	██████
Coûts de suivi	██████	██████	██████	██████
Coûts des traitements ultérieurs	██████	██████	██████	██████
Coûts totaux	██████	██████	██████	██████
Impact budgétaire				
Coûts d'acquisition	██████	██████	██████	██████
Coûts d'administration	██████	██████	██████	██████
Coûts de gestion des EI	██████	██████	██████	██████
Coûts de suivi	██████	██████	██████	██████
Coûts des traitements ultérieurs	██████	██████	██████	██████
Coûts totaux	██████	██████	██████	██████ +40,8%

Analyse HAS

Pour une population cible totale de 19 041 patients sur un horizon temporel de 3 ans, l'impact budgétaire de l'introduction et de la diffusion de l'association nivolumab + ipilimumab dans l'indication étudiée est estimé à [REDACTED] d'euros. Cela correspond à une augmentation des coûts totaux de 37,5 % pour une population traitée par l'association estimée à [REDACTED] patients sur 3 ans.

Le coût d'acquisition des traitements est le poste de coût le plus impacté avec une augmentation nette de [REDACTED] d'euros. De plus, l'association nivolumab + ipilimumab est administrée par voie intraveineuse alors que le marché actuel est composé majoritairement de thérapies orales, une augmentation des coûts d'administration des traitements est estimée à 60,9 millions d'euros sur l'horizon temporel (+207%). Enfin, l'introduction et la diffusion de l'association nivolumab + ipilimumab permet de réduire le coût des traitements post-progression (-6,5%), notamment du fait d'un moindre recours à nivolumab en monothérapie après un traitement par l'association en 1^{ère} ligne.

Concernant les sous-groupes de pronostic, l'impact budgétaire est estimé à [REDACTED] d'euros pour les patients de pronostic intermédiaire et [REDACTED] d'euros pour les patients de pronostic défavorable soit respectivement deux tiers et un tiers de l'impact budgétaire total, ce qui correspond aux parts respectives de ces sous-population dans la population totale de l'indication et la population attendue être traitée par l'association nivolumab + ipilimumab. Il est à noter dans le sous-groupe de pronostic intermédiaire le passage d'une administration exclusivement par voie orale avec les thérapies disponibles à une administration par voie IV pour l'association nivolumab + ipilimumab, ce qui se traduit par des coûts d'administration hospitaliers non supportés sans l'introduction de l'association.

4.6. Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

Les différents paramètres et hypothèses testés en analyse de sensibilité ainsi que les résultats qui s'y rapportent sont présentés dans le Tableau 69 ci-dessous.

Tableau 69 : Analyses de sensibilité (population totale de l'indication). Source : rapport technique de l'industriel.

Paramètre	Valeur en analyse de référence	Valeur testée	Coût total		Impact budgétaire (variation du coût total)	Variation par rapport à l'analyse de référence
			Sans nivolumab+ipilimumab	Avec nivolumab+ipilimumab		
Résultats de l'analyse de référence			██████ €	██████ €	██████ € (+37,5%)	
Durée de traitement de nivolumab + ipilimumab (SSP)	Année 1 : 8,4 mois Année 2 : 4,9 mois Année 3 : 3,0 mois	+20% chaque année	██████ €	██████ €	██████ € (+47,7%)	+26,6%
		-20% chaque année	██████ €	██████ €	██████ (+27,0%)	-27,8%
Parts de marché de nivolumab + ipilimumab	Année 1 : █████ % Année 2 : █████ % Année 3 : █████ %	+20% chaque année	██████ €	██████	██████ (+45,1%)	+20,3%
		-20% chaque année	██████ €	██████ €	██████ (+29,9%)	-20,2%
Taille de la population cible	Année 1 : 6 135 Année 2 : 6 344 Année 3 : 6 562	Borne inférieure de l'estimation Année 1 : 5 771 Année 2 : 5 968 Année 3 : 6 172	██████ €	██████	██████ (+37,5%)	-5,9%
		Borne supérieure de l'estimation Année 1 : 6 499 Année 2 : 6 721 Année 3 : 6 951	██████ €	██████	██████ (+37,5%)	+5,9%
Prix de nivolumab	10,34 €/mg TTC	-5% : 9,82 €/mg TTC	██████ €	██████	██████ € (+35,3%)	-5,8%
Prix d'ipilimumab	58,61 €/mg TTC	-5% : 55,68 €/mg TTC	██████ €	██████	██████ (+36,8%)	-1,8%
Prix de l'association nivolumab + ipilimumab	Prix de nivolumab : 10,34 €/mg TTC Prix d'ipilimumab : 58,61 €/mg TTC	-5% simultanément	██████ €	██████	██████ (+34,6%)	-7,6%
		-10% simultanément	██████ €	██████	██████ (+31,8%)	-15,2%

Répartition de la posologie de nivolumab en maintenance	240mg : 50% 480mg : 50%	240mg : 80% 480mg : 20%	████████	████████	████████ (+38,3%)	+2,3%
		240mg : 0% 480mg : 100%	████████	████████	████████ (+36,0%)	-3,9%
		240mg : 0% 480mg : 100%	████████ €	████████	████████ (+38,9%)	+3,9%
Gestion des reliquats	1,06% de pertes	0% de pertes	████████	1 ██████████	████████ (+37,3%)	-0,5%
		100% de pertes	████████	████████	████████ (+40,3%)	+8,2%
Traitement progression post-	Inclus 54% des patients en reçoivent	Exclus (0%)	████████	████████	████████ (+64,2%)	+6,0%
		Inclus, 74%	████████	████████	████████ (+32,2%)	-2,4%
		Inclus, 74%, modification de la répartition des traitements reçus (étude de marché)	████████ €	████████	████████ (+38,4%)	-6,1%
Reste à charge	100€ retirés par patients par an	0€ retirés	████████	████████	████████ (+37,4%)	<0,0%

Analyse HAS

Les paramètres et choix introduits dans les analyses de sensibilité sont clairement présentés.

Les paramètres entrainant la plus forte variation sur l'impact budgétaire sont :

- la durée de traitement : une variation de $\pm 20\%$ de la durée de traitement de l'association nivolumab + ipilimumab entraîne une variation d'environ $\pm 27\%$ de l'impact budgétaire ;
- les parts de marché de l'association nivolumab + ipilimumab : une variation de $\pm 20\%$ des parts de marché de l'association entraîne une variation identique de l'impact budgétaire ;
- le prix de l'association nivolumab + ipilimumab : une baisse de prix de 10% des deux produits entraîne une réduction de 15,2% de l'impact budgétaire.

Par ailleurs, la proportion de patients recevant un traitement ultérieur et la distribution de ces traitements font varier l'impact budgétaire entre -6,1% et +6%. L'augmentation de l'impact budgétaire en l'absence de prise en compte des coûts des traitements post-progression s'explique par le moindre recours au nivolumab en monothérapie après un traitement par l'association nivolumab + ipilimumab en 1^{ère} ligne. Les potentielles économies sur les traitements post-progression correspondent donc en partie à un décalage temporel de la dépense lié au nivolumab.

5. Annexe 6 – Echange 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.

ECHANGE TECHNIQUE

Analyse de l'efficacité de Opdivo® (nivolumab) en association à l'ipilimumab dans le traitement de 1^{ère} ligne du carcinome à cellules rénales

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de la modélisation sont réalisées, une mise à jour de l'ensemble des analyses doit être fournie. Un rapport technique et une version du modèle mis à jour en conséquence sont attendus, permettant un suivi des modifications effectuées (**modifications apparentes** dans le rapport technique).

Les auteurs sont invités à justifier certains choix et, faute d'arguments solides, à les modifier dans l'analyse de référence.

Analyse de référence actuelle	Modifications proposées	Question
Horizon temporel : 20 ans	A ajuster ou justifier	1
Analyse poolée quel que soit le groupe pronostic intermédiaire ou défavorable	Analyses en sous-groupe selon le pronostic si justifié	2, 3, 5, 6, 7
Méthode de comparaison indirecte reposant sur la validation de l'hypothèse des risques proportionnels	Application d'une méthode adaptée au regard de la validité de l'hypothèse de proportionnalité des risques	9
Méthode d'application des effets traitements relatifs hétérogène : utilisation d'un modèle paramétrique pour nivolumab+ipilimumab et sunitinib et application de HR issus de la MAR pour les autres traitements	Méthode homogène : application de HR issue de la MAR à la courbe de référence sunitinib pour l'ensemble des traitements (y compris nivolumab+ipilimumab)	11
EI de grade 3-4 survenant à une fréquence ≥20%	EI de grade 3-4 survenant à une fréquence ≥5%	14
Valeur d'utilité en SSP spécifique pour nivolumab+ipilimumab	Valeur d'utilité en SSP commune et application de décréments d'utilité liés aux EI	20

Choix structurants

Horizon temporel

- Il est attendu que soit d'avantage justifié le choix de l'horizon temporel et qu'il soit ajusté si nécessaire et différencié en cas d'analyses en sous-population (cf. questions suivantes).

Explication de la question : Le choix de l'horizon temporel doit se fonder sur les données disponibles pour les traitements avec le plus de recul disponible et non l'extrapolation des résultats du traitement étudié. Par ailleurs, l'argument d'un horizon temporel plus long en 1^{ère} ligne comparativement à celui retenu pour l'évaluation de la seconde ligne est à mettre au regard de la durée attendue de la 1^{ère} ligne de traitement. Au regard des données de survie sans progression disponibles et modélisées (proxy retenu dans l'analyse pour estimer la durée de traitement), un écart de 10 ans entre la 1^{ère} et la seconde ligne de traitement n'apparaît pas justifié.

Analyses en sous-population

- 2. Pourriez-vous fournir les résultats de l'essai CheckMate-214 en termes de survie globale et survie sans progression en distinguant les patients avec un pronostic intermédiaire et ceux avec un pronostic défavorable, et ce pour les deux bras de traitement ?**

Explication de la question : d'après les courbes de Kaplan Meier de nivolumab+ipilimumab présentées p.67 de la NIT, les résultats de survie sont différents selon le pronostic. Les courbes de survie associées au sunitinib et les HR correspondants ne sont pas présentés.

- 3. Si les effets relatifs sur la survie de nivolumab+ipilimumab versus sunitinib sont différents selon le pronostic, pourriez-vous évaluer l'efficacité dans les deux sous-populations : chez les patients avec un pronostic intermédiaire et chez les patients avec un pronostic défavorable ?**

Population simulée

- 4. Pourriez-vous discuter la représentativité de la population simulée à la population de patients français au regard des informations disponibles dans l'étude de marché mobilisée pour l'AIB ?**

Comparateurs

Dans l'analyse de référence, les traitements suivants sont pris en compte, quel que soit le pronostic du patient (intermédiaire ou défavorable) : nivolumab+ipilimumab, sunitinib, pazopanib, temsirolimus, cabozantinib.

- ▶ Le nivolumab+ipilimumab et le sunitinib sont indiqués et recommandés en 1ère ligne de traitement du cancer du rein au stade avancé, à fois chez les patients avec un pronostic intermédiaires et défavorable.
- ▶ Le pazopanib est indiqué en traitement de 1ère ligne des cancers du rein avancés, sans distinction sur le pronostic ; cependant les recommandations européennes et françaises le positionnent uniquement chez les patients avec un pronostic intermédiaire.
- ▶ Le temsirolimus est indiqué en traitement de 1ère intention du cancer du rein avancé chez les patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique ; l'AMM et les recommandations positionnent ainsi le temsirolimus uniquement chez les patients avec un pronostic défavorable.
- ▶ Le cabozantinib a obtenu un SMR insuffisant dans le traitement du carcinome rénal avancé chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement.

Compte tenu de ces éléments,

- 5. Pourriez-vous justifier la comparaison de traitements n'étant pas indiqués et/ou recommandés chez les mêmes patients ?**
- 6. Pourriez-vous ne plus prendre en compte le cabozantinib (SMR insuffisant dans cette indication) ?**
- 7. Compte tenu des différences de survie attendues entre les patients avec un pronostic intermédiaire ou défavorable, ainsi que les comparateurs qui sont différents dans les deux populations, il est attendu, sauf argumentation contraire solide, que l'analyse de référence distingue les patients avec un pronostic intermédiaire des patients avec un pronostic défavorable. Dans ces deux sous-populations, tous les comparateurs pertinents doivent être pris en compte sur la base d'une justification.**

Modélisation

Estimation des effets traitements relatifs

- 8. Compte tenu de la question 5, pourriez-vous réaliser la méta-analyse en réseau avec les comparateurs retenus dans les deux sous-populations (distinction pronostic intermédiaire / défavorable) ?**

9. Pourriez-vous adapter la méthode d'estimation des effets traitements relatifs au vu du non-respect de l'hypothèse de proportionnalité des risques ?

Explication de la question : l'hypothèse de proportionnalité des risques est testée pour chaque comparateur, pour la SSP et la SG ; les résultats de ces tests sont présentés dans le rapport de la méta-analyse et ses annexes. Il est mentionné que l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas vérifiée pour :

- L'association nivolumab+ipilimumab versus sunitinib pour la SSP
- Temozolomide versus interféron et temozolomide+interféron versus interféron pour la SSP et la SG

Au regard des courbes de logarithme du risque cumulé, cette hypothèse est questionnable pour :

- Interféron versus sunitinib pour la SG
- Pazopanib versus sunitinib pour la SSP et la SG
- Pazopanib versus temozolomide pour la SSP et la SG
- Pazopanib versus sunitinib pour la SG

Par ailleurs, la proportionnalité des risques est également questionnable pour l'association nivolumab+ipilimumab versus sunitinib sur la SG, au vu des courbes du logarithme de risque cumulé.

Cependant l'hypothèse de proportionnalité des risques a été considérée comme vérifiée et validée pour tous les comparateurs vu la méthode retenue pour la MAR et l'application de HR indépendant du temps dans la modélisation. Il semble qu'aucun autre modèle n'a été testé.

10. Seul l'abstract de l'étude de phase II évaluant temozolomide versus pazopanib est disponible (Tannir et al, 2018). Pourriez-vous fournir l'article complet ayant permis d'intégrer ces résultats dans la méta-analyse ?

Intégration des effets traitements relatifs dans le modèle

11. **Il est attendu qu'une méthode homogène d'intégration des effets traitements soit utilisée en appliquant les HR versus sunitinib pour tous les comparateurs (HR estimés via la méta-analyse selon une méthode adaptée prenant en compte le non-respect de l'hypothèse de proportionnalité des risques – cf question 9).**

Explication de la question : les effets relatifs sur la survie globale et la survie sans progression versus le traitement de référence – le sunitinib - sont appliqués de façon hétérogène dans le modèle : un modèle statistique pour nivolumab+ipilimumab et les HR provenant de la méta-analyse pour les autres comparateurs. Une méthode homogène doit être utilisée, à minima en analyse de scénario afin de s'assurer que la méthode hétérogène n'a pas d'impact sur le résultat.

12. Pourriez-vous justifier de ne pas utiliser les courbes de KM de sunitinib puis extrapolation par un modèle statistique pour la survie globale ?
13. Pourriez-vous tester en analyse de sensibilité un modèle spline pour la SSP de sunitinib ?

Evénements indésirables

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

Explication de la question : le choix d'une fréquence de survenue de 20% est très élevé et ne permet pas de prendre en compte les principaux EI de grade 3-4 associés au traitement nivolumab+ipilimumab que sont les augmentations de lipases (10,2%) et de l'amylase (5,7%).

15. Pourriez-vous préciser si les fréquences de survenue des EI appliquées dans le modèle prennent en compte la récurrence possible de ces EI pour un même patient ?

Validation externe

16. **Pourriez-vous valider les résultats du modèle en termes de survie globale, de survie sans progression et de durée de traitement à partir des études françaises disponibles ? Deux études ont en particulier été relevées (l'étude SANTORIN de Noize et al, l'étude de Maroun et al. à partir d'une analyse des bases du SNIIRAM et PMSI).**

A minima, l'adéquation des valeurs modélisées (pourcentages de survie à des moments du temps) avec les données disponibles devrait être présentée.

17. Pourriez-vous discuter la possibilité de valider le bras sunitinib avec les données issues de l'essai CheckMate-025 considérant les séquences de traitement reçues dans les deux essais (CheckMate-025 à partir des traitements antérieurs et CheckMate-214 à partir des traitements ultérieurs).

Identification, mesure et valorisation des utilités

18. Pourriez-vous documenter le nombre de questionnaires EQ-5D issus de l'essai clinique CheckMate-214 par état de santé (pré et post-progression) à chaque temps de recueil (nombre à l'inclusion, 3 semaines, 6 semaines...) et ce pour chaque bras de traitement (nivolumab+ipilimumab et sunitinib) ?
19. Pourriez-vous identifier les questionnaires EQ-5D issus de l'essai clinique CheckMate-214 pour les patients ayant eu un EI et ceux n'en ayant pas eu, afin de mesurer et le cas échéant de modéliser un déclin d'utilité lié à la survenue des EI ?
20. Il est attendu que soit retenue en analyse de référence une approche homogène pour la mesure et la valorisation des états de santé pour l'ensemble des traitements comparés, à savoir l'application d'une valeur d'utilité non spécifique aux traitements pour l'état de santé « survie pré-progression » associé à l'application de désutilités liées aux EI (scénario 29).

Explication de la question : l'hypothèse d'équivalence des profils de tolérance des comparateurs, retenue pour la modélisation des utilités, n'est pas assurée. Cette hypothèse ne permet pas de retenir une approche homogène en analyse de référence pour l'ensemble des traitements comparés dans l'évaluation et est en faveur du produit évalué au regard des résultats de l'analyse en scénario 29.

Identification, mesure et valorisation des coûts

21. Concernant la durée de traitement :
- Pourriez-vous tester en analyse de sensibilité la durée de traitement observée dans l'essai pour nivolumab+ipilimumab pour estimer les coûts de ce traitement ?
 - Pourriez-vous présenter la courbe de durée de traitement observée pour sunitinib dans l'essai Checkmate-214 ? Coïncide-t-elle avec la courbe de survie sans progression associée à ce traitement ?
 - Si non à b. pourriez-vous tester en analyse de sensibilité la durée de traitement observée dans l'essai pour sunitinib pour estimer les coûts de ce traitement ? cette hypothèse pourrait également être appliquée pour pazopanib en analyse de sensibilité.
22. Concernant les coûts de suivi :
- La méthode utilisée pour mesurer les ressources consommées n'est pas justifiée et adaptée. Il convient d'utiliser les données françaises disponibles (SNIIRAM-PMSI), recommandations, données de la littérature ou avis d'experts documentés (à défaut).**

Explication de la question : il est précisé que la mesure des ressources consommées se fonde sur l'estimation faite dans l'avis d'efficacité d'Opdivo en 2^{ème} ligne du carcinome à cellules rénales avec une adaptation au contexte de 1^{ère} ligne. Aucune précision n'est donnée sur la façon dont les ressources consommées ont été adaptées au contexte de 1^{ère} ligne. Par ailleurs, la méthode de mesure des ressources consommées avait été critiquée dans l'avis d'efficacité de la HAS rendue le 11 octobre 2016. Il était mentionné que les volumes de soins consommés pour la prise en charge du cancer du poumon reposaient sur des données fragiles, puisqu'elles correspondaient à une prise en charge en Angleterre (MTA NICE). Par conséquent, se fonder sur des données utilisées en 2016 et par ailleurs critiquées, n'est pas une méthode adaptée. Des données françaises sont disponibles dans la littérature (notamment la publication de Maroun et al 2017) et les données du SNIIRAM-PMSI peuvent être utilisées.

Dans tous les cas, si cette méthode est maintenue, chaque mesure de ressource consommée doit être justifiée et validée par une source externe.

23. Concernant les traitements ultérieurs :

- a. Pourriez-vous préciser les pourcentages de patients ayant reçu des traitements ultérieurs par bras de traitements dans l'essai CheckMate-214 ?
- b. Il est attendu que le pourcentage de patients recevant une thérapie ultérieure observé dans l'essai CheckMate-214 soit discuté au regard de la pratique française et de la durée de l'essai. Ce paramètre devra faire l'objet d'une analyse de sensibilité.**
- c. Il est attendu une discussion sur la transposabilité à la pratique française des traitements ultérieurs observés dans l'essai CheckMate-214 et modélisés.
- d. Pourriez-vous tester une répartition des traitements ultérieurs :
 - Alternative (issue d'une étude de marché par exemple).
 - Identique quel que soit le traitement de 1^{ère} ligne reçu.
- e. Pourriez-vous discuter l'hypothèse d'équivalence de la répartition des traitements post-progression reçus pour les comparateurs compte tenu des classes thérapeutiques des produits et des possibilités de retraitement.
- f. Pourriez-vous confirmer que les hypothèses de calcul de coûts des traitements post-progression sont identiques à celles retenues pour le calcul des coûts de traitement de 1^{ère} ligne (poids, gestion des reliquats) ?

24. Concernant les coûts des EI :

- a. Il est attendu que les avis d'experts soutenant les hypothèses relatives à l'estimation des coûts des EI soient formalisés et présentés.
- b. Pourriez-vous justifier ou ajuster la modélisation afin que les résultats du modèle reflètent les profils de tolérance des traitements comparés ?**

Explication de la question : la pertinence des coûts totaux liés aux EI pour chaque stratégie comparée pose question : considérant les pourcentages d'EIG liés aux traitements (cf dernière ligne tableau 14 p38 : 22,1% pour nivolumab+ipilimumab vs 12% pour sunitinib), les coûts de gestion totaux des EI (1 051€ pour l'association vs 2 338€ pour sunitinib) ne semblent pas refléter les profils de tolérance observés.

Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

25. Pourriez-vous tester un scénario considérant une SSP et une SG équivalente entre pazopanib et sunitinib, considérant l'incertitude sur l'estimation de l'efficacité entre les deux ITK ?
26. Pourriez-vous préciser le montant de disposition à payer pour que l'association nivolumab+ipilimumab ait une probabilité de 50% d'être efficiente ?

L'analyse complémentaire ne retenant que sunitinib comme comparateur n'est pas pertinente pour l'évaluation de l'efficience. Il n'est pas nécessaire de mettre à jour cette analyse suite à l'échange technique.

Analyse d'impact budgétaire

Il est attendu que les demandes formulées dans le l'analyse de l'efficience s'appliquent à l'analyse de l'impact budgétaire dès lors que cela est pertinent.

- 1. En lien avec les questions portant sur l'analyse de l'efficience :**
 - a. Pourriez-vous justifier de ne pas conduire d'analyse selon le sous-groupe pronostic favorable ou intermédiaire considérant les différences de traitements qui peuvent être administrés ?**
 - b. Il est attendu que l'analyse de référence ne retienne pas le cabozantinib dans les stratégies de traitement disponibles en 1^{ère} ligne.**

Identification, mesure et valorisation des coûts

2. Pourriez-vous préciser la méthode de prise en compte de la durée de SSP dans le calcul des autres postes coûts (en particulier les coûts de suivi) que le coût d'acquisition ?
3. Pourriez-vous confirmer que l'ensemble des postes de coûts de l'AIB est mesuré selon la même méthode que celle retenue pour l'analyse de l'efficience ?
4. Pourriez-vous justifier d'appliquer une valeur forfaitaire de -100€ relative au reste à charge par rapport à la consommation de soins telle que mesurée ?

Table des illustrations

Tableau 1 : Justification de l'horizon temporel retenu dans l'évaluation de l'efficacité. Source : rapport technique de l'industriel.	20
Tableau 2 : Alternatives thérapeutiques retenues en analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.	23
Tableau 3 : Données d'utilisation des traitements systémiques de 1 ^{ère} ligne du carcinome à cellules rénales. Source : document de réponse aux questions techniques.	24
Tableau 4 : Caractéristiques des patients inclus dans l'essai CheckMate-214. Source : rapport technique de l'industriel.	26
Tableau 5 : Caractéristiques des patients simulés dans l'analyse de référence poolée et les analyses complémentaires par sous-groupe de pronostic. Source : à partir du rapport technique de l'industriel.	27
Tableau 6 : Caractéristiques et résultats de l'essai CheckMate 214. Source : rapport technique de l'industriel.	31
Tableau 7 : Caractéristiques des principaux essais cliniques retenus pour la comparaison indirecte. Source : annexes rapport technique industriel.	34
Tableau 8 : Disponibilité des données d'efficacité dans les essais retenus pour la méta-analyse. Source : rapport technique de l'industriel.	36
Tableau 9 : Facteurs d'ajustement du sous-groupe intermédiaire pour sunitinib et nivolumab+ipilimumab, estimés à partir des courbes de survie observées dans l'essai CheckMate 214. Source : annexe du rapport technique de l'industriel.	37
Tableau 10 : Facteurs d'ajustement du sous-groupe intermédiaire pour pazopanib. Source : annexe du rapport technique de l'industriel.	37
Tableau 11 : Facteurs d'ajustement du sous-groupe défavorable pour sunitinib et nivolumab+ipilimumab, estimés à partir des courbes de survie observées dans l'essai CheckMate 214. Source : annexe du rapport de l'industriel.	39
Tableau 12 : Facteurs d'ajustement du sous-groupe défavorable pour pazopanib et temsirolimus. Source : annexe du rapport de l'industriel.	39
Tableau 13 : Méthode d'extrapolation de sunitinib pour la SSP et la SG, par population considérée. Source : rapport technique de l'industriel.	42
Tableau 14 : Source et cause des EI modélisés. Source : rapport technique de l'industriel.	46
Tableau 15 : EI et fréquence de survenue modélisés. Source : rapport technique de l'industriel.	46
Tableau 16 : Calcul des coefficients d'ajustement appliqués aux EI modélisés. Source : rapport technique de l'industriel.	47
Tableau 17 : fréquences de survenue des EI ajustées et modélisées. Source : rapport technique de l'industriel.	48
Tableau 18 : Nombre de questionnaires EQ-5D disponibles au cours du temps pour l'état de santé survie pré-progression. Source : rapport technique de l'industriel.	50
Tableau 19 : Nombre de questionnaires EQ-5D disponibles au cours du temps pour l'état de santé survie post-progression. Source : rapport technique de l'industriel.	51
Tableau 20 : Valeurs moyennes d'utilité issues de l'essai CheckMate-214 par bras traitement et état de santé (matrice de pondération française). Source rapport : technique de l'industriel.	52
Tableau 21 : Données d'utilité issues de l'étude de Swinburn et al. retenues pour l'évaluation. Source : rapport technique de l'industriel.	52
Tableau 22 : Valorisation des EI en QALY. Source : rapport technique de l'industriel.	53
Tableau 23 : Synthèse des données de qualité de vie intégrées à la modélisation en analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.	54
Tableau 24 : Scénarios de valorisation de la qualité de vie testés. Source : rapport technique de l'industriel.	55
Tableau 25 : Synthèse des données de qualité de vie intégrées à la modélisation pour les analyses en sous-groupe de pronostic. Source : rapport technique de l'industriel.	55

Tableau 26 : synthèse des coûts de traitements. Source : rapport technique de l'industriel.	58
Tableau 27 : Coûts d'administration pour le traitement administrés par voie intraveineuse. Source : rapport technique de l'industriel.	59
Tableau 28 : Répartition des traitements post-progression issue de l'essai CheckMate 214. Source : rapport technique de l'industriel.	59
Tableau 29 : Répartition des traitements post-progression issue de l'étude de marché – analyse en scénario. Source : réponses aux questions techniques.	60
Tableau 30 : Coûts des lignes ultérieures de traitement en post-progression en fonction du traitement de 1 ^{ère} ligne. Source : modèle Excel.	60
Tableau 31 : Coûts de suivi des patients atteints d'un carcinome à cellules rénales métastatique. Source : rapport technique de l'industriel.	61
Tableau 32 : Coûts des événements indésirables. Source : rapport technique de l'industriel.	61
Tableau 33 : Estimation d'un coût de fin de vie. Source : rapport technique de l'industriel.	62
Tableau 34 : Synthèse des coûts intégrés dans la modélisation. Source : rapport technique de l'industriel.	63
Tableau 35 : résultats d'efficacité - population totale de l'indication. Source : rapport technique de l'industriel.	67
Tableau 36 : résultats d'efficacité – pronostic intermédiaire. Source : rapport technique de l'industriel.	67
Tableau 37 : résultats d'efficacité – pronostic défavorable. Source : rapport technique de l'industriel.	68
Tableau 38 : résultats de l'analyse de coûts - population totale de l'indication. Source : rapport technique de l'industriel.	69
Tableau 39 : résultats de l'analyse de coûts – pronostic intermédiaire. Source : rapport technique de l'industriel.	69
Tableau 40 : résultats de l'analyse de coûts – pronostic défavorable. Source : rapport technique de l'industriel.	69
Tableau 41 : résultats de santé - population totale de l'indication. Source : rapport technique de l'industriel.	70
Tableau 42 : résultats de santé – pronostic intermédiaire. Source : rapport technique de l'industriel.	70
Tableau 43 : résultats de santé – pronostic défavorable. Source : rapport technique de l'industriel.	70
Tableau 44 : Analyses en scénarios sur les choix et hypothèses de modélisation. Source : rapport technique de l'industriel.	70
Tableau 45 : Paramètres testés dans l'analyse de sensibilité déterministe et résultats associés (population totale de l'indication). Source : rapport technique de l'industriel.	73
Tableau 46 : Projection du nombre de cas incidents de cancer du rein en France. Source : rapport technique de l'industriel.	91
Tableau 47 : Evolution de la population cible sur l'horizon temporel. Source : rapport technique de l'industriel.	92
Tableau 48 : Parts de marché dans le scénario sans l'association nivolumab+ipilimumab. Source : rapport technique de l'industriel.	95
Tableau 49 : Parts de marché dans le scénario sans l'association nivolumab+ipilimumab. Source : rapport technique de l'industriel.	96
Tableau 50 : Parts de marché. Source : rapport technique de l'industriel.	97
Tableau 51 : Coûts d'acquisition des traitements administrés par voie orale. Source : rapport technique de l'industriel.	98
Tableau 52 : Coûts d'acquisition des traitements administrés par voie IV. Source : rapport technique de l'industriel.	100
Tableau 53 : Coûts d'acquisitions mensuels. Source : rapport technique de l'industriel.	101
Tableau 54 : durées moyennes annuelles de traitement (en mois). Source : rapport technique de l'industriel.	103
Tableau 55 : Coûts d'administration des traitements administrés par voie IV. Source : rapport technique de l'industriel.	104

Tableau 56 : Valorisation des EI. Source : rapport technique de l'industriel.	105
Tableau 57 : Coûts mensuels de prise en charge identifiés dans l'étude de Maroun et al. Source : rapport technique de l'industriel.	106
Tableau 58 : Coûts de suivi mensuel intégrés dans la modélisation. Source : rapport technique de l'industriel.	106
Tableau 59 : proportion de patients recevant au moins un traitement systémique ultérieur dans l'essai CheckMate-214. Source : rapport technique de l'industriel.	107
Tableau 60 : Distribution des traitements post-progression dans l'essai ChecMate-214. Source : rapport technique de l'industriel.	107
Tableau 61 : coût hebdomadaire des traitements ultérieurs. Source : rapport technique de l'industriel.	107
Tableau 62 : Coûts des traitements post-progression intgrés dans l'AIB. Source : rapport technique de l'industriel.	108
Tableau 63 : Synthèse des coûts unitaires appliqués. Source : rapport technique de l'industriel.	108
Tableau 64 : Population rejointe incidante (nombre de patients initiant un traitement). Source : rapport technique de l'industriel.	111
Tableau 65 : Coûts annuels par patients pour chacune des stratégies incluses dans l'AIB. Source : rapport technique de l'industriel.	111
Tableau 66 : Coûts totaux par scénarios et impact budgétaire sur la population de l'indication. Source : rapport technique de l'industriel.	112
Tableau 67 : Coûts totaux par scénarios et impact budgétaire sur la sous-population de pronostic intermédiaire. Source : rapport technique de l'industriel.	113
Tableau 68 : Coûts totaux par scénarios et impact budgétaire sur la sous-population de pronostic défavorable. Source : rapport technique de l'industriel.	114
Tableau 69 : Analyses de sensibilité (population totale de l'indication). Source : rapport technique de l'industriel.	116

Table des figures

Figure 1 : Structure du modèle. Source : rapport technique de l'industriel.	28
Figure 2 : Réseau de la méta-analyse retenue en analyse de référence pour la SSP et la SG. Source : rapport technique de l'industriel.	35
Figure 3 : Réseau de la méta-analyse retenue dans le sous-groupe du pronostic intermédiaire pour la SSP et la SG. Source : Annexes - rapport technique de l'industriel.	37
Figure 4 : Réseau de la méta-analyse retenue dans le sous-groupe du pronostic défavorable pour la SSP. Source : Annexes - rapport technique de l'industriel.	38
Figure 5 : Réseau de la méta-analyse retenue dans le sous-groupe du pronostic défavorable pour la SG. Source : Annexes - rapport technique de l'industriel.	38
Figure 6 : Ajustement et extrapolation des courbes de SG de sunitinib. Source : rapport technique de l'industriel.	40
Figure 7 : Hazard ratio pour la SSP et la SG versus sunitinib estimés à 2 ans par la méta-analyse dans la population totale – méthode des polynômes fractionnaires. Source : rapport technique de l'industriel.	42
Figure 8 : Hazard ratio pour la SSP et la SG versus sunitinib estimés à 2 ans par la méta-analyse dans la population à pronostic intermédiaire – méthode des polynômes fractionnaires. Source : rapport technique de l'industriel.	42
Figure 9 : Hazard ratio pour la SSP et la SG versus sunitinib estimés à 2 ans par la méta-analyse dans la population à pronostic défavorable – méthode des polynômes fractionnaires. Source : rapport technique de l'industriel.	43
Figure 10 : Courbes de survie globale utilisées dans le modèle en analyse de référence – population totale. Source : rapport technique de l'industriel.	43
Figure 12 : Courbes de survie sans progression utilisées dans le modèle en analyse de référence – population totale. Source : rapport technique de l'industriel.	44
Figure 13 : Répartition des patients dans chaque état de santé, par comparateur, dans la population totale. Source : modèle Excel de l'industriel.	44
Figure 14 : Schéma de recueil des questionnaires EQ-5D-3L dans l'essai clinique CheckMate-214. Source : rapport technique de l'industriel.	49
Figure 15 : Frontière d'efficacité – population totale de l'indication. Source rapport technique de l'industriel.	67
Figure 16 : Frontière d'efficacité – pronostic intermédiaire. Source rapport technique de l'industriel.	68
Figure 17 : Frontière d'efficacité – pronostic défavorable. Source rapport technique de l'industriel.	68
Figure 18 : Variation du RDCR en fonction du prix de nivolumab (population totale de l'indication). Source : rapport technique de l'industriel.	72
Figure 19 : Variation du RDCR en fonction du prix d'ipilimumab (population totale de l'indication). Source : rapport technique de l'industriel.	73
Figure 20 : Diagramme de Tornado - population totale de l'indication. Source : rapport technique de l'industriel.	74
Figure 21 : Diagramme de Tornado – pronostic intermédiaire. Source : rapport technique de l'industriel.	75
Figure 22 : Diagramme de Tornado – pronostic défavorable. Source : rapport technique de l'industriel.	75
Figure 23 : Résultats de l'analyse probabiliste pour l'association nivolumab+ipilimumab vs pazopanib - population totale de l'indication. Source : rapport technique de l'industriel.	77
Figure 24 : Résultats de l'analyse probabiliste pour l'association nivolumab+ipilimumab vs temsirolimus - population totale de l'indication. Source : rapport technique de l'industriel.	77
Figure 25 : Nuage de points multi-options de l'analyse de sensibilité probabiliste - population totale de l'indication. Source : rapport technique de l'industriel.	78
Figure 26 : Courbe d'acceptabilité - population totale de l'indication. Source : rapport technique de l'industriel.	78
Figure 27 : Résultats de l'analyse probabiliste pour l'association nivolumab+ipilimumab vs pazopanib - pronostic intermédiaire. Source : rapport technique de l'industriel.	79

Figure 28 : Résultats de l'analyse probabiliste pour l'association nivolumab+ipilimumab vs sunitinib - pronostic intermédiaire. Source : rapport technique de l'industriel.	80
Figure 29 : Nuage de points multi-options de l'analyse de sensibilité probabiliste - pronostic intermédiaire. Source : rapport technique de l'industriel.	81
Figure 30 : Courbe d'acceptabilité - pronostic intermédiaire. Source : rapport technique de l'industriel.	81
Figure 31 : Résultats de l'analyse probabiliste pour l'association nivolumab+ipilimumab vs pazopanib - pronostic défavorable. Source : rapport technique de l'industriel.	82
Figure 32: Résultats de l'analyse probabiliste pour l'association nivolumab+ipilimumab vs temsirolimus - pronostic défavorable. Source : rapport technique de l'industriel.	83
Figure 33 : Nuage de points multi-options de l'analyse de sensibilité probabiliste - pronostic défavorable. Source : rapport technique de l'industriel.	84
Figure 34 : Courbe d'acceptabilité - pronostic intermédiaire. Source : rapport technique de l'industriel.	84
Figure 35 : Calcul de la population cible. Source : rapport technique de l'industriel.	92
Figure 36 : Distribution des patients selon le traitement reçu en 1ère ligne et leur groupe pronostic au cours du dernier semestre 2017. Source : rapport technique de l'industriel.	95
Figure 37 : Evolution des parts de marché des traitements du cancer du rein en 1ère ligne pour les patients au pronostic intermédiaire/défavorable aux Etats-Unis entre mai et novembre 2018. Source : rapport technique de l'industriel.	96
Figure 38 : Courbes de Kapla-Meier de survie sans progression et temps jusqu'à l'arrêt de traitement de l'association nivolumab+ipilimumab. Source : rapport technique de l'industriel.	101
Figure 39 : Courbes de survie sans progression utilisées pour estimer les durées de traitement, sur l'horizon temporel de l'AIB. Source : rapport technique de l'industriel.	102
Figure 40 : Méthode de calcul de la durée de traitement annuelle. Source : rapport technique de l'industriel.	102
Figure 41 : Durée moyennes de traitement de chaque cohorte incidente annuelle pour l'association nivolumab+ipilimumab. Source : rapport technique de l'industriel.	103
Figure 42 : Impact budgétaire cumulé à 3 ans par poste de coûts. Source : rapport technique de l'industriel.	113

Documents support de l'analyse critique

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

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

- Rapport technique « Rapport technique de l'analyse d'efficacité de OPDIVO® (nivolumab) en association à l'ipilimumab dans le traitement de 1ère ligne du carcinome à cellules rénales » (version janvier 2019) ;
- Version électronique du modèle d'efficacité au format Excel (version janvier 2019) ;
- Rapport technique « Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire de OPDIVO® (nivolumab) en association à l'ipilimumab dans le traitement de 1ère ligne du carcinome à cellules rénales » (version janvier 2019) ;
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version janvier 2019) ;
- Rapport technique « Rapport technique de l'analyse d'efficacité de OPDIVO® (nivolumab) en association à l'ipilimumab dans le traitement de 1ère ligne du carcinome à cellules rénales » (version actualisée juillet 2019) ;
- Version électronique du modèle d'efficacité au format Excel (version actualisée juillet 2019) ;
- Rapport technique « Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire de OPDIVO® (nivolumab) en association à l'ipilimumab dans le traitement de 1ère ligne du carcinome à cellules rénales » (version actualisée juillet 2019) ;
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version actualisée mars 2019) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 26 juillet 2019.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport technique sur l'analyse de l'efficacité et du rapport technique sur l'analyse d'impact budgétaire.

Bibliographie

HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS.

Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

ISBN N° 978-2-11-155601-0