

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS
FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2023

N° 114

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par
Maïlie ROBERT

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19 décembre 2023

**Impact de la maturité des données cliniques
sur l'extrapolation de la survie des patients à
long terme et l'efficacité d'un traitement :
exemple de l'arrivée de nivolumab en
association à ipilimumab dans le carcinome à
cellules rénales avancé**

JURY

Président : Karine MAHEO, *professeur d'université, UFR de sciences pharmaceutiques de Tours*

Membres : Sébastien BRANCHOUX, *directeur associé HEOR, Bristol Myers Squibb*

Florian COLRAT, *pharmacien, responsable HEOR, Bristol Myers Squibb*

Xavier ARMOIRY, *pharmacien, enseignant chercheur, UFR de sciences pharmaceutiques de Lyon*

ANNEE : 2023 - 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITE

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE

JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIONNEUSE
LAIJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLoGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

CAMUS GABRIEL

Mathilde

1 MAST
Filière Officine

4 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

4 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLoGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

KICHOU	Hichem	CHIMIE ANALYTIQUE
--------	--------	-------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat	Soledad	ANGLAIS
------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

SERMENT DE GALIEN



En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 19 décembre 2023

L'étudiant

Mailie ROBERT

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

Résumé

L'accès rapide des patients aux innovations thérapeutiques est un enjeu majeur en santé. Les évaluations réglementaires initiales de traitements peuvent ainsi être fondées sur des données cliniques peu matures avec une période de suivi des patients limitée. C'est notamment le cas en oncologie. Ce travail visait à analyser l'impact de la maturité des données cliniques (30 mois de suivi médian des patients versus 67,7 mois) sur les estimations de la survie globale et de la survie sans progression à long terme ainsi que sur l'efficacité des traitements (nivolumab + ipilimumab et sunitinib) dans le carcinome à cellules rénales avancé. Dans un premier temps, une comparaison des choix et des résultats de l'extrapolation de la survie des patients à 15 ans a été réalisée. Dans un second temps, l'impact sur le Ratio Différentiel Coût-Résultat (RDCR) a été étudié. Les immunothérapies pouvant entraîner des réponses retardées et des survivants à long terme, une sous-estimation de la survie des patients a été mise en évidence dans l'évaluation initiale. Le RDCR a été sous-estimé en raison d'une connaissance limitée du bénéfice clinique à long terme pour la combinaison d'immunothérapie nivolumab + ipilimumab ainsi que sur son utilisation en pratique clinique courante. Cette étude a ainsi illustré l'impact de la maturité des données sur les résultats des évaluations médico-économiques qui constituent en France un critère considéré par le Comité Economique des Produits de Santé dans la fixation du prix des innovations thérapeutiques.

Mots clés : Médico-économie ; Ratio différentiel coût-résultat ; Extrapolation des données de survie ; Carcinome à cellules rénales ; Immunothérapie

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude envers toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de cette thèse.

Sébastien, cher directeur de thèse, je tiens à te remercier de m'avoir fait confiance pour la réalisation de ce travail. Tu as été autant bienveillant qu'exigeant sur ces quelques mois et je suis reconnaissante de tout ce que tu as fait pour moi. Ta présence et ton expertise ont été des éléments clés pour la réussite de ce projet, et j'ai énormément appris à tes côtés. Merci infiniment.

Karine, chère présidente de jury et co-directrice de thèse, merci d'avoir accepté de vous lancer dans cette aventure malgré le fait que ce ne soit pas votre domaine d'expertise. Je tiens également à vous remercier pour vos conseils.

Florian, cher membre du jury et collègue, je suis reconnaissante pour ta patience et ton soutien lorsque que je te sollicitais pour de multiples requêtes. Tu as été un vrai héros pour le bon déroulé de cette thèse grâce à ton expertise ! Je souhaite également te remercier pour tes « bonnes » blagues qui me font bien sourire à chaque fois. J'espère que tu es fier d'être enfin membre d'un jury.

Xavier, cher membre du jury, vous avez été mon professeur tout au long de l'année, votre passion pour votre domaine d'expertise a été une source d'inspiration, et j'ai appris énormément grâce à vous. Je suis honorée que vous ayez accepté de faire partie de mon jury. Merci grandement pour tout ce que vous avez fait pour moi et qui sait, peut-être que ça ne s'arrêtera pas là.

Je tiens également à remercier Hervé, sans qui ce travail n'aurait pu être possible, merci de m'avoir fait confiance pour travailler à tes côtés et de m'avoir permis d'aborder un sujet de médico-économie. Merci également pour tous tes conseils et pour l'apprentissage que j'ai eu tout au long de cette année.

Merci à tous mes collègues qui sont toujours bienveillant et aidant. Merci pour les discussions stimulantes que nous avons eues, les idées que nous avons partagées et les conseils que vous m'avez donnés. Je remercie en particulier Valentine qui m'a conseillé et qui m'a donné des tips de doctorant.

J'ai aussi une pensée pour tous ceux qui m'ont formé jusqu'à présent et qui m'ont permis d'être là où j'en suis aujourd'hui, merci.

Je souhaite ensuite remercier ma famille :

Papa, ton sens du relationnel qui me permet de m'intégrer avec facilité partout où je vais.

Maman, notamment pour ta phrase fétiche « pas de problèmes, que des solutions ».

A vous deux, pour nous laisser faire nos propres choix, pour le fait de toujours nous accompagner dans ce que l'on entreprend et parce que vous êtes fier de nous.

Frère, parce que tu nourris toujours mon esprit avec des informations improbables.

Sœur, parce que tu me fais voir la vie autrement.

Papou et Mamie pour votre intérêt pour ce que je fais, vos encouragements et parce que vous me remplissez d'amour.

Merci à Valérie, Philippe et Nel, vous m'avez toujours accueilli à bras ouverts et je partage mon quotidien avec vous depuis plus d'un an maintenant. Je vous en suis très reconnaissante.

Merci aussi à tous mes amis, tout ceux qui sont toujours là pour discuter, rire ou faire du sport avec moi.

Pour finir, merci à Joris qui est mon soutien moral, émotionnel et ma source de réconfort et de divertissement.

Table des matières

Abréviations	9
Table des figures	11
Table des tableaux	14
1- Introduction	16
1-1- L'accès au marché des médicaments en France	16
1-1-1- Processus général de l'accès au marché	16
1-1-2- Définition et place de la médico-économie en France :	20
1-2- Le cancer.....	28
1-2-1- Généralités sur le cancer	28
1-2-2- Le poids du cancer en France	31
1-2-3- Le cancer du rein	33
1-2-4- Evolution de la prise en charge du CCRa	35
1-3- Contexte du projet	40
2- Matériels et méthode	42
2-1- Matériel : Présentation de l'étude	43
2-2- Méthode phase 1 : Modélisation et sélection des fonctions de survie	45
2-2-1- Digitalisation et génération des pseudo données patient individuelles :	45
2-2-2- Test de proportionnalité des risques entre les deux bras de l'étude	46
2-2-3- Extrapoler les données observées grâce aux fonctions	47
2-2-4- Sélection des fonctions de survie	49
2-2-5- Comparaison des estimations de survie à long terme.....	51
2-3- Méthode phase 2 : Modèle médico-économique pour l'estimation du RDCR.....	51
2-3-1- Présentation du modèle utilisé pour l'analyse.....	51
2-3-2- Paramétrage du modèle pour l'analyse	53
3- Résultats	56

3-1- Sélection des fonctions de survie pour l'extrapolation de la survie globale	56
3-1-1- Courbe de Kaplan-Meier générée grâce à l'algorithme de Guyot	56
3-1-2- Tests de proportionnalité	56
3-1-3- Sélection de la fonction paramétrique pour la survie globale	57
3-2- Sélection des fonctions de survie pour l'extrapolation de la survie sans progression	61
3-2-1- Courbe de Kaplan-Meier générée grâce à l'algorithme de Guyot	61
3-2-2- Tests de proportionnalité	62
3-2-3- Sélection de la fonction paramétrique pour la survie sans progression	63
3-3- Validation clinique des fonctions sélectionnées	67
3-4- Comparaison des estimations de survie à long terme	70
3-4-1- Comparaison de données de survie globale	70
3-4-2- Comparaison des données de survie sans progression	72
3-5- Comparaison du RDCR	74
4- Discussion	78
4-1- Impact de la maturité des données cliniques dans cet exemple	78
5- Conclusion	85
Bibliographie	86
Annexes	95
Annexe A : résultats - extrapolation des données d'OS et sélection du modèle de survie : analyse de sensibilité	95

Abréviations

1L : première ligne

AM : Assurance maladie

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AIC : critères d'information d'Akaike

anti-PD1 : anti programmed death-1

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

AVG : année de vie gagnée

BIC : critères d'information bayésien

BMS : Bristol Myers Squibb

CCR : carcinomes à cellules rénales

CCRa : carcinomes à cellules rénales avancé

ccRCC : carcinomes à cellules rénales claires

CEESP : Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique

CEPS : Comité économique des produits de santé

CSS : Code de la sécurité social

CT : Commission de la Transparence

CTLA-4 : Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4

DSU : Decision support unit

EAU : European Association of Urology

EMA : agence européenne du médicament

ESMO : European Society for Medical Oncology

HAS : Haute Autorité de Santé

HR : hazard ratio

IC : intervalle de confiance

ICI : inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (immune checkpoint inhibitor)

IMDC : International Metastatic Renal Cancer Database Consortium ou modèle de Heng

KM : Kaplan-Meier

MSKCC : Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ou modèle de Motzer

mTOR : mechanistic target of rapamycin

NICE : The National Institute for Health and Care Excellence

NIE : note d'intérêt économique

Nivo+Ipi : nivolumab plus ipilimumab

ONDAM : Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie

OS : Survie globale (Overall Survival)

PFS : Survie sans progression (Progression Free Survival)

RCP : résumé des caractéristiques produit

RCT : Essai clinique randomisé (Randomized Clinical Trail)

RDCR : Ratio Différentiel Cout-Résultat

RMST : restricted mean survival time

SMR : Service Médical Rendu

SNDS : Système National des Données de Santé

SUN : sunitinib

TKI : Tyrosine Kinase Inhibitor (inhibiteurs de tyrosine kinase)

UNCAM : Union nationale des caisses d'Assurance maladie

VEGFR : récepteur de croissance endothélial vasculaire

QALY : quality-adjusted life year

Table des figures

Figure 1 : Accès au marché d'un médicament en France : de l'autorisation de mise sur le marché à la décision de remboursement et de prix, tiré du LEEM.....	19
Figure 2 : Historique du solde de la branche maladie depuis 2006 (en milliard d'euro)	21
Figure 3 : Plan coût-efficacité : efficience d'un traitement.....	24
Figure 4 : Frontière d'efficience (C = coût ; E = efficacité ; RDCR = ratio différentiel coût-résultat).....	25
Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier	26
Figure 6 : Estimation de l'incidence (A) et de la mortalité (B) mondiale du cancer en 2020 par type de cancer, tiré du site de l'OMS	30
Figure 7 : nombre d'années de vie perdues par cause initiale de décès (source CépiDC), selon les espérances de vie utilisées comme référence (OMS ou Insee), en France en 2016, tiré du rapport charges et produits de la CNAM 2021.....	31
Figure 8 : Répartition des dépenses de l'assurance maladie remboursée en 2021 par catégorie de pathologies, traitements chroniques et épisodes de soins, tiré du rapport charges et produits de la CNAM 2023	32
Figure 9 : Localisation et structure du rein.....	34
Figure 10 : Schéma du mécanisme d'action de nivolumab, tiré du site de l'INCa.....	37
Figure 11 : Schéma du mécanisme d'action d'ipilimumab, tiré du site Acthera (AcM = Anticorps monoclonal, Ag = antigène, CMH = complexe majeur d'histocompatibilité, TCR = T cells receptor).....	38
Figure 12 : Lignes de traitement systémique pour le ccRCC d'après les recommandations de l'ESMO 2021 (45) (ccRCC = Carcinome rénal à cellules claires ; IMDC = International Metastatic Renal Cancer Database Consortium ou modèle de Heng)	39
Figure 13 : Algorithme de processus de sélection du modèle de survie	42
Figure 14 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale ; Population intermédiaire/défavorable - Etude CheckMate-214	44
Figure 15 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie sans progression ; Population intermédiaire/défavorable - Etude CheckMate-214	44
Figure 16 : Schéma de la digitalisation de la courbe de survie sans progression de la CheckMate-214	45

Figure 17 : Schéma représentant le modèle partitionné utilisé pour l'évaluation médico-économique de nivolumab plus ipilimumab en 2019 dans le CCR (SSP = survie sans progression ; SPP = survie post-progression)	52
Figure 18 : Schéma du modèle à trois états de santé utilisé dans l'analyse	53
Figure 19 : courbe de Kaplan-Meier digitalisée - Survie globale (Nivo+Ipi = nivolumab plus ipilimumab ; Sun = Sunitinib).....	56
Figure 20 : A- Test du log-cumulative hazard plot ; B- Test des résidus de Schoenfeld – OS (OS = Overall Survival).....	57
Figure 21 : Fonctions d'extrapolations paramétriques représentant la meilleure qualité d'ajustement – OS (KM = Kaplan Meier ; Sun = Sunitinib ; Nivo+Ipi = nivolumab plus ipilimumab)	58
Figure 22 : Fonction de risques des fonctions d'extrapolation (Log-normale, Spline-1 knot hazard, Spline-1 knot odds) et des Kaplan-Meier pour la survie globale ; A- bras Nivo+Ipi ; B- bras Sun (KM = Kaplan Meier ; Sun = Sunitinib ; Nivo+Ipi = nivolumab plus ipilimumab) .	59
Figure 23 : Analyse de référence pour l'OS – fonction d'extrapolation log-normale (KM = Kaplan Meier ; Sun = Sunitinib ; Nivo+Ipi = nivolumab plus ipilimumab).....	60
Figure 24 : courbe de Kaplan-Meier digitalisée - Survie sans progression (Nivo+Ipi = nivolumab plus ipilimumab ; Sun = Sunitinib)	61
Figure 25 : A- Test du log-cumulative hazard plot ; B- Test des résidus de Schoenfeld – PFS (PFS = Progression Free Survival).....	62
Figure 26 : Fonctions d'extrapolations paramétriques représentant la meilleure qualité d'ajustement – PFS – Bras Nivo+Ipi (KM = Kaplan Meier ; Nivo+Ipi = nivolumab plus ipilimumab)	64
Figure 27 : Fonction de risques des fonctions d'extrapolation paramétriques représentant la meilleure qualité d'ajustement - PFS– Bras Nivo+Ipi (KM = Kaplan Meier ; Nivo+Ipi = nivolumab plus ipilimumab).....	64
Figure 28 : Fonctions d'extrapolations paramétriques représentant la meilleure qualité d'ajustement - PFS - Bras Sun (KM = Kaplan Meier ; Sun = Sunitinib).....	66
Figure 29 : Fonction de risques des fonctions d'extrapolation paramétriques représentant la meilleure qualité d'ajustement - PFS - Bras Sun (KM = Kaplan Meier ; Sun = Sunitinib).....	66

Figure 30 : Analyse de référence pour la PFS – fonction d’extrapolation spline hazard 2 knots (KM = Kaplan Meier ; Sun = Sunitinib ; Nivo+Ipi = nivolumab plus ipilimumab).....	67
Figure 31 : Extrapolation de l’OS (Log-normale) et de la PFS (spline-2knots hazard) tronquée pour le bras de traitement nivolumab plus ipilimumab (KM = Kaplan Meier ; OS = Overall Survival ; PFS = Progression Free Survival ; Nivo+Ipi = nivolumab plus ipilimumab)	68
Figure 32 : Extrapolation de l’OS (Log-normale) et de la PFS (spline-2knots hazard) pour le bras de traitement sunitinib (KM = Kaplan Meier ; OS = Overall Survival ; PFS = Progression Free Survival ; Sun = Sunitinib).....	69
Figure 33 : Extrapolation des données de survie avec un suivi des patients à 30 mois et un suivi des patients à 5 ans – Survie globale (KM = Kaplan Meier ; OS = Overall Survival ; Sun = Sunitinib ; Nivo+Ipi = nivolumab plus ipilimumab ; Extrapo = extrapolation).....	70
Figure 34 : Extrapolation des données de survie avec un suivi des patients à 30 mois et un suivi des patients à 5 ans – Survie sans progression (KM = Kaplan Meier ; PFS = Progression Free Survival ; Sun = Sunitinib ; Nivo+Ipi = nivolumab plus ipilimumab ; Extrapo = extrapolation ; dAUC = différence d’aire sous la courbe)	72
Figure 35 : A - Fonctions d’extrapolations paramétriques représentant la meilleure qualité d’ajustement ; B - Fonction de risques des modèles d’extrapolation paramétriques représentant la meilleure qualité d’ajustement – OS – Bras Nivo+Ipi - modèle indépendant.....	96
Figure 36 : A - Fonctions d’extrapolations paramétriques représentant la meilleure qualité d’ajustement ; B - Fonction de risques des modèles d’extrapolation paramétriques représentant la meilleure qualité d’ajustement – OS – Bras Sun - modèle indépendant	97

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des fonctions paramétriques standards d’extrapolation testés....	48
Tableau 2 : Valeurs moyennes d’utilité EQ-5D-3L issues de l’essai clinique CheckMate-214, valorisées selon la matrice de pondération française, par traitement et état de santé (IC = intervalle de confiance)	54
Tableau 3 : Qualité d’ajustement statistique des fonctions paramétriques pour la survie globale	58
Tableau 4 : Qualité d’ajustement statistique des fonctions paramétriques pour la survie sans progression – Bras Nivo+Ipi	63
Tableau 5 : Qualité d’ajustement statistique des fonctions paramétriques pour la survie sans progression – Bras Sun.....	65
Tableau 6 : Différence de taux de survie globale entre les extrapolations des données ayant un suivi médian de 30 mois et les extrapolations des données ayant un suivi minimum à 5 ans. 70	
Tableau 7 : Différence d’aire sous la courbe (AUC) des extrapolations de survie pour les temps de suivi à 30 mois et à 5ans (chiffres arrondis) – Survie globale analyse de référence	71
Tableau 8 : Différence d’aire sous la courbe (AUC) des extrapolations de survie pour les temps de suivi à 30 mois et à 5ans (chiffres arrondis) – Survie globale analyse de sensibilité.....	72
Tableau 9 : Différence d’aire sous la courbe (AUC) des extrapolations de survie pour les temps de suivi à 30 mois et à 5ans (chiffres arrondis) – Survie sans progression.....	73
Tableau 10 : Différence de taux de survie sans progression entre les extrapolations des données ayant un suivi médian de 30 mois et les extrapolations des données ayant un suivi minimum à 5 ans.....	74
Tableau 11 : Résultats d’efficience (chiffres arrondis) – durée de traitement de 24 mois pour nivolumab plus ipilimumab.....	74
Tableau 12 : Analyse en scenario des choix et hypothèses de modélisation ; A- pour une durée de traitement définie à 36 mois ; B- pour une durée de traitement définie jusqu’à progression ; C- pour l’extrapolation de l’OS des données plus mature avec le modèle Log-normale indépendant pour une durée de traitement défini à 24 mois	75
Tableau 13 : Impact des choix et hypothèses de modélisation par rapport à l’analyse de référence	77

Tableau 14 : Qualité d'ajustement statistique des fonctions paramétriques pour la survie global
pour un modèle indépendant – A : Bras Nivo+Ipi ; B : Bras Sun..... 95

1- Introduction

1-1- L'accès au marché des médicaments en France

1-1-1- Processus général de l'accès au marché

L'accès au marché des médicaments en France est un processus complexe qui implique plusieurs étapes réglementaires et administratives.

Tout d'abord, les entreprises pharmaceutiques doivent mener des essais cliniques pour prouver l'efficacité et la sécurité de leurs médicaments. Ces essais sont réglementés par les autorités sanitaires et doivent suivre des protocoles stricts pour garantir la fiabilité des résultats.

Une fois que les résultats des essais cliniques sont positifs, les entreprises pharmaceutiques doivent soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) à l'agence européenne du médicament (EMA) ou à l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) en fonction de la procédure utilisée. Cette demande doit inclure des données sur le rapport bénéfice/risque du produit (1) :

- L'efficacité du médicament, basée sur les données d'essais cliniques ;
- La sécurité, basée sur des données cliniques et pré-cliniques (génotoxicité, reprotoxicité, carcinogénicité, etc)
- La qualité du médicament avec des informations sur la fabrication et le contrôle de la qualité.

Si l'EMA estime que le médicament est sûr et efficace, elle délivre une AMM qui autorise la commercialisation du médicament en Europe et donc en France.

Cependant, l'AMM ne garantit pas automatiquement que le médicament sera remboursé par l'Assurance Maladie. Pour être remboursé, le médicament doit être inscrit sur la liste des produits remboursables établie par la Haute Autorité de Santé (HAS).

Un dossier de demande de remboursement du produit est déposé au niveau de la commission de la transparence (CT) de la HAS. Ce dossier permet de faire une évaluation médico-technique en vue de l'attribution d'un niveau de service médical rendu (SMR) et d'un niveau d'amélioration du service médical rendu (ASMR) selon la doctrine de la HAS (2).

Le SMR est évalué, selon l'article R. 163-3 du Code de la sécurité sociale, au regard de cinq déterminants : l'efficacité et les effets indésirables du médicament ; la gravité de l'affection à

laquelle le médicament est destiné ; sa place dans la stratégie thérapeutique ; le caractère préventif, curatif, symptomatique, du médicament et l'intérêt de santé publique. En fonction de ces critères et de leur appréciation, plusieurs niveaux de SMR peuvent être attribués (3). L'attribution du niveau de SMR, participe à la fixation du taux de remboursement du médicament par l'Union nationale des caisses d'Assurance Maladie (Uncam) :

- Un SMR majeur ou important, fixant le taux de remboursement à 65% ;
- Un SMR modéré, fixant le taux de remboursement à 30% ;
- Un SMR faible, fixant le taux de remboursement à 15% ;
- Un SMR insuffisant ne permettant pas de justifier une prise en charge par la collectivité.

L'ASMR est basée sur l'évaluation de l'innovation du traitement par rapport aux traitements comparateurs cliniquement pertinents, c'est-à-dire « un médicament actif (avec ou sans AMM) ou un placebo, un dispositif médical, un acte ou toute autre thérapie (ou méthode diagnostique) non médicamenteuse. Il se situe au même niveau de la stratégie thérapeutique que le nouveau médicament et est destiné aux mêmes patients. » (2). La qualité de la démonstration doit être conforme aux attentes de la HAS, c'est-à-dire, un essai contrôlé randomisé, en double aveugle, avec le traitement comparateur pertinent, avec un critère de jugement principal cliniquement pertinent. Le besoin médical doit être insuffisamment couvert et le traitement doit répondre à ce besoin par une quantité d'effet supplémentaire et terme d'efficacité (morbi-mortalité), de tolérance et/ou de qualité de vie. Différents niveaux d'ASMR peuvent être attribués (3) :

- ASMR I : majeure ;
- ASMR II : importante ;
- ASMR III : modérée ;
- ASMR IV : mineure ;
- ASMR V : inexistante, c'est-à-dire une « absence de progrès thérapeutique ».

Le niveau d'ASMR permet de définir les règles de tarification des médicaments.

Sous certaines conditions, l'évaluation médico-technique peut être accompagnée d'une évaluation médico-économique par le biais d'un avis économique rendu par la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP). L'évaluation médico-économique permet d'évaluer l'efficacité clinique et l'impact économique des produits de santé, tels que les médicaments, les dispositifs médicaux et les technologies de santé (4). Deux types d'analyses

peuvent être à fournir par l'industriel. Premièrement, l'évaluation de l'efficacité du produit est réalisée, par l'analyse comparative de stratégies thérapeutiques alternatives au regard des coûts et des résultats permettant de déterminer leur rapport coût-efficacité. Si le produit est concerné, une analyse d'impact budgétaire est également soumise, c'est-à-dire analyser les conséquences de l'introduction (ou modification) d'une stratégie de santé sur le budget du payeur.

La HAS examine donc les données sur l'efficacité et sur la sécurité du produit évalué pour déterminer s'il doit être remboursé et à quel taux.

Enfin, les entreprises pharmaceutiques doivent négocier le prix du médicament avec le Comité économique des produits de santé (CEPS), qui est responsable de fixer les prix des médicaments remboursables en France. Le CEPS examine le prix du (des) médicament(s) comparateur(s) cliniquement pertinent(s) pour déterminer le prix du médicament d'intérêt, en fonction du niveau d'ASMR qui a été attribué par la HAS. Lorsqu'il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent, c'est un comparateur économiquement pertinent qui est choisi en termes de coût, de durée de traitement et de population à traiter. Cette négociation de prix est régie par un accord-cadre entre le LEEM (les entreprises du médicament) et le CEPS (5).

Ces étapes sont schématisées sur la figure ci-dessous :

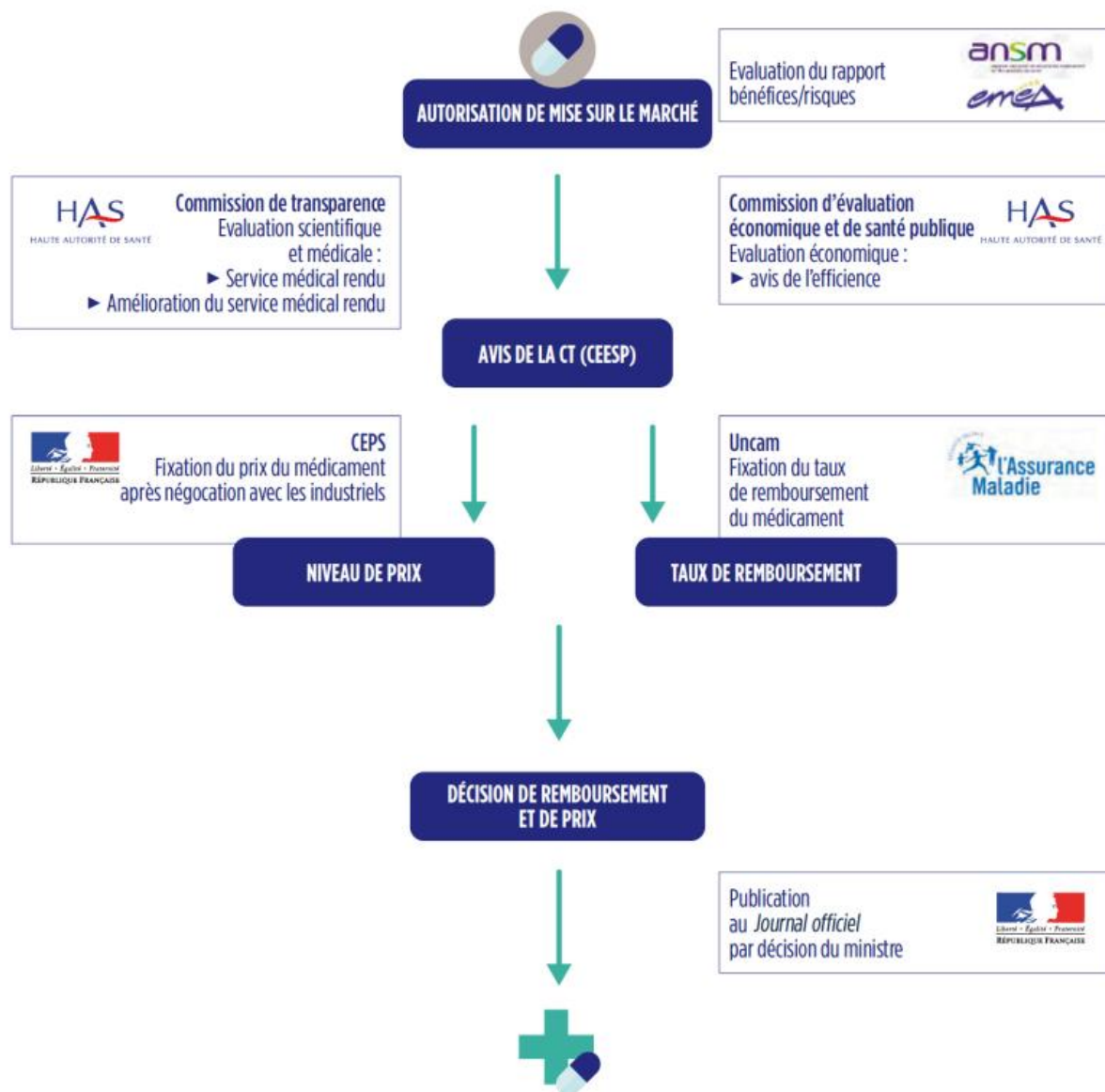


Figure 1 : Accès au marché d'un médicament en France : de l'autorisation de mise sur le marché à la décision de remboursement et de prix, tiré du LEEM

En résumé, l'accès au marché des médicaments en France, implique plusieurs étapes réglementaires et administratives, notamment les essais cliniques, l'obtention de l'AMM, l'inscription sur la liste des produits remboursables, et la négociation du prix avec le CEPS. Ces étapes sont conçues pour garantir que les médicaments commercialisés en France sont sûrs, efficaces et que la propension à payer par la collectivité est respectée.

1-1-2- Définition et place de la médico-économie en France :

1-1-2-1- Place de la médico-économie en France

L'évaluation médico-économique des produits de santé en France a été introduite en 2008 (6). Elle n'est inscrite qu'à partir de 2012 dans les procédures d'accès au marché alors qu'elle existe en Angleterre depuis les années 1990. Elle est devenue un élément clé de la prise de décision en matière de santé publique. Cette approche consiste à évaluer les avantages cliniques et économiques d'un produit de santé, afin de déterminer s'il est efficient pour le système de santé. Elle a été mise en place pour répondre à la nécessité de rationaliser les dépenses de santé et d'assurer une meilleure allocation des ressources qui sont limitées dans le système de santé français du fait de l'évolution des dépenses dans un budget contraint. En effet, la croissance continue des dépenses est due à l'augmentation de la population, à l'augmentation de l'espérance de vie et donc au vieillissement de la population. Cela est également dû à la chronicisation des pathologies mais également aux progrès médicaux et aux innovations thérapeutiques.

En France, l'objectif de maîtrise des dépenses de santé est fixé chaque année par l'Ondam (Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie). En 2023, l'Ondam a été fixé à 243,1 milliards d'euros, soit une augmentation de 3,5% par rapport à l'année précédente (hors crise). La partie maladie représentent 39% des dépenses. Malgré les objectifs fixés par l'Assurance maladie (AM), le solde de la branche maladie est systématiquement déficitaire. Ce déficit est représenté par année sur le graphique ci-dessous.

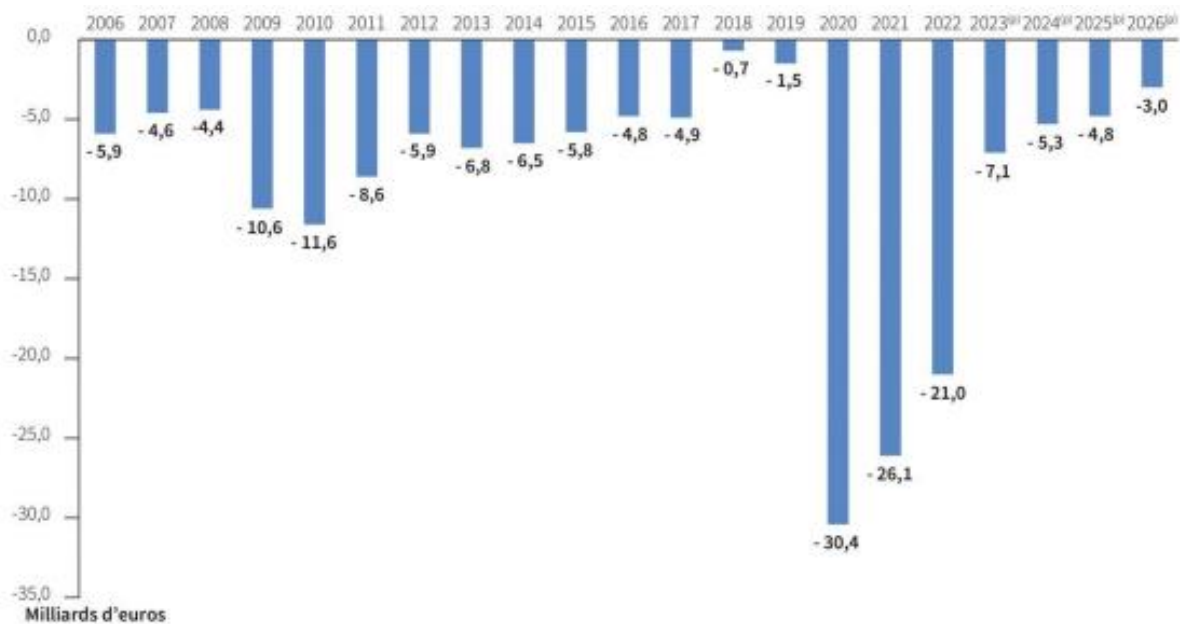


Figure 2 : Historique du solde de la branche maladie depuis 2006 (en milliard d'euro), sources : caisse nationale d'assurance maladie, commission des comptes de la sécurité sociale de mai 2023, loi de financement de la sécurité social pour 2023, (p) = projections

Des choix doivent être faits pour garantir le meilleur état de santé possible de la population française tout en essayant de respecter l'Ondam.

D'après la doctrine de la CEESP, la commission « peut apporter des éléments d'éclairage, dans la perspective d'une prise en charge du produit par la solidarité nationale, sur le rapport entre le différentiel de coût et le différentiel d'efficacité estimé dans les conditions de prix et de population cible revendiquées par l'industriel ». Pour cela elle interroge donc l'efficacité estimée des traitements afin d'aboutir à une allocation équitable et optimale des ressources collectives (7).

L'évaluation médico-économique est donc un outil d'aide à la prise de décision permettant d'éclairer les décisions de tarification des produits de santé présumés innovants et susceptibles d'avoir un impact sur les dépenses d'assurance maladie (art R161-71-3 du Code de Sécurité Sociale). Elle peut être utilisée pour évaluer différents types de traitements, tels que les médicaments, les dispositifs médicaux, les interventions chirurgicales et les programmes de prévention. Elle peut également être utilisée pour évaluer les politiques de santé publique, telles que les programmes de dépistage et les campagnes de vaccination.

Les conditions d'éligibilité à une évaluation médico-économique sont définies par décision du Collège de la HAS (décision n°2022.0212/DC/SED/SEM du 23 juin 2022) (8). Une évaluation par la CEESP est requise lorsque le laboratoire revendique une ASMR pour les médicaments ou une ASA (amélioration du service attendu) pour les dispositifs médicaux de niveaux I, II ou III. Et :

- « dès lors que le produit concerné est un médicament de thérapie innovante », ou ;
- dès lors que le chiffre d'affaires hors taxes prévisionnel de la 2^{ème} année de commercialisation dans l'indication est supérieur ou égal à 20 millions d'euros annuels, ou ;
- « dès lors que l'entreprise revendique une incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades » .

Une approche complémentaire, l'analyse d'impact budgétaire est également soumise dès lors que le chiffre d'affaires prévisionnel hors taxe est supérieur à 50 millions d'euros.

Afin que la CEESP puisse émettre un avis sur l'évaluation médico-économique du produit de santé, un dossier d'efficience est transmis par le laboratoire. La HAS a développé un guide méthodologique (9) permettant d'émettre ses recommandations afin que les dossiers soumis répondent à ses exigences et que les informations produites soient valides et recevables pour l'évaluation économique. Lorsque la CEESP émet l'avis économique du produit, elle y ajoute une analyse critique sur la génération de données ou sur la méthodologie utilisée dans le dossier avec des réserves. Différentes réserves sur des éléments spécifiques peuvent être émises :

- Une réserve mineure : émise sur un élément jugé « non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable ».
- Une réserve importante : émise sur un élément jugé « non conforme aux recommandations en vigueur, qui peut être justifié, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude) ».
- Une réserve majeure : émise sur un élément jugé « non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'évaluation économique ». (7)

Les réserves mineures ou importantes n'altèrent pas la validité de l'évaluation économique mais elles mettent en doute l'interprétation et la robustesse des résultats présentés, notamment pour

la réserve importante. Les réserves majeures invalident quant à elles les éléments présentés puisqu'ils sont considérés comme ininterprétables.

Au moment de l'évaluation de l'efficacité du produit, ces réserves concluent sur la méthodologie du dossier et permet à la CEESP de prendre en compte ces incertitudes notamment lors de l'interprétation des résultats. Lorsque les éléments présentés sont jugés robustes, les résultats de l'évaluation de l'efficacité ou de l'analyse d'impact budgétaire sont présentés. Lorsque les éléments présentés révèlent une réserve majeure ou une incertitude globale majeure, les résultats de l'évaluation économique ne sont pas présentés. La CEESP peut cependant présenter les éléments qu'elle juge pertinents. La qualification d'incertitude globale majeure apparaît notamment lorsque l'incertitude ne peut pas être mesurée de manière quantitative ou qualitative car certains paramètres clés sont trop incertains, ou que les hypothèses ne sont pas plausibles par rapport à la pratique courante. L'incertitude peut également être qualifiée d'importante lorsqu'il y a plusieurs réserves méthodologiques importantes qui ont été émises. Ces incertitudes rendent les résultats ininterprétables.

1-1-2-2- Evaluation de l'efficacité d'un traitement

D'après le guide méthodologique de la HAS, trois types d'analyses peuvent être réalisées : une analyse coût-utilité, une analyse coût-efficacité ou une analyse coût-bénéfice. L'analyse coût-utilité est l'analyse de référence d'après la recommandation n°2 du guide, si la qualité de vie liée à la santé est une conséquence importante. Elle se base sur un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) :

$$RDCR = \frac{\text{Coût total de prise en charge nouvelle stratégie} - \text{Coût total de prise en charge stratégie de référence}}{\text{Résultat nouvelle stratégie} - \text{Résultat stratégie de référence}} .$$

Le RDCR est le rapport de la différence de coûts entre le traitement comparé et le comparateur de référence sur la différence d'efficacité entre le traitement comparé et le comparateur de référence. C'est ce rapport qui permet d'évaluer l'efficacité du produit.

Grâce au RDCR, le produit va pouvoir être placé dans le cadran ci-dessous permettant d'évaluer son efficacité.

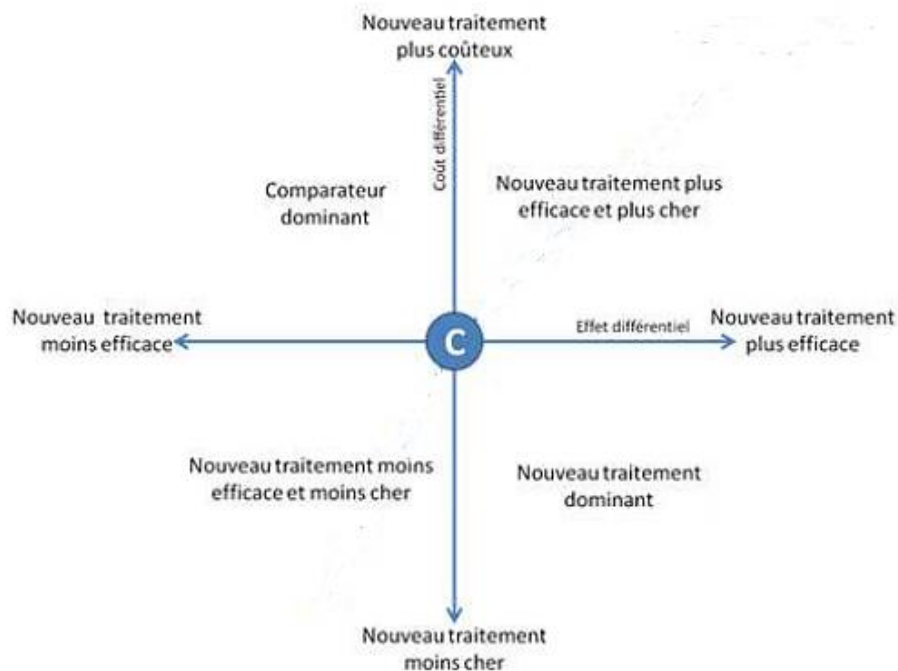


Figure 3 : Plan coût-efficacité : efficacité d'un traitement

Le point central du cadran est le comparateur cliniquement pertinent, le nouveau traitement est placé par rapport à celui-ci. Deux situations sont des cas faciles à traiter pour les décideurs : le cadran en haut à gauche représente un traitement qui va être plus chère et moins efficace que le comparateur, l'intervention évaluée doit être rejetée, le nouveau traitement est dominé ; le cadran en bas à droite représente un traitement plus efficace et moins cher que le comparateur, l'intervention évaluée doit être adoptée. Les cadrans posant question pour le remboursement sont les traitements se trouvant dans les cadrans en bas à gauche avec un traitement moins efficace mais moins cher, et dans le cadran en haut à droite où le traitement est plus efficace mais plus cher. Cette comparaison basée sur le RDCR et la propension à payer qui en découle, cependant, aucune valeur seuil n'a été définie en France. La CEESP s'autorise tout de même à porter un avis sur le niveau de RDCR. Elle peut le qualifier d'élevé, de très élevé ou d'extrêmement élevé (7).

Le RDCR permet également de placer la nouvelle stratégie évaluée, sur une frontière d'efficacité. C'est grâce à celle-ci que la CEESP se positionne sur le niveau d'efficacité des produits de santé. Tous les comparateurs de l'intervention sont placés sur un graphique, tel que ci-dessous, avec en ordonnée le résultat de santé et en abscisse le coût. Une droite est tracée

entre ces comparateurs, ce qui définit la frontière d'efficacité. D'après la doctrine de la CEESP, « les interventions de santé qui composent la frontière d'efficacité sont identifiées comme l'ensemble des interventions non dominées » (7). Le traitement évalué ne doit pas dépasser cette frontière, sinon, il n'est pas considéré comme efficace.

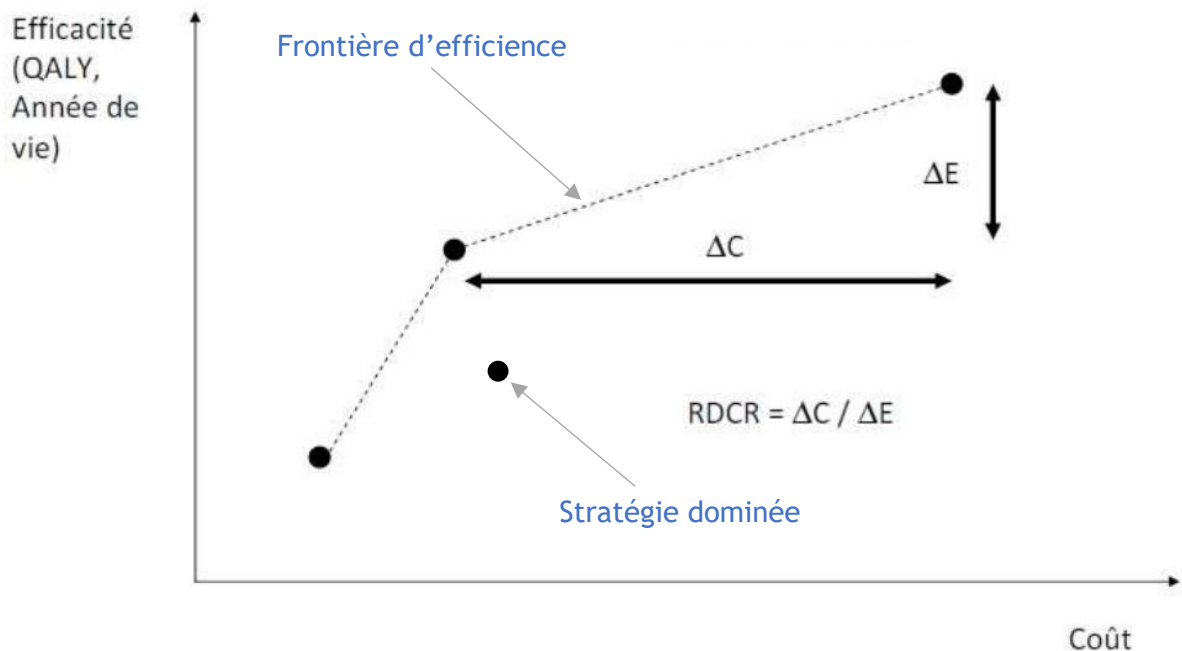


Figure 4 : Frontière d'efficacité (C = coût ; E = efficacité ; RDCR = ratio différentiel coût-résultat)

Les conclusions de l'évaluation par la CEESP sur l'analyse coût-résultat sont réalisées sur la démonstration de l'efficacité de l'intervention et ce grâce au plan coût efficacité, lorsqu'il y a un seul comparateur cliniquement pertinent, ou à la frontière d'efficacité, lorsque plusieurs comparateurs sont pris en compte.

1-1-2-3- Les modèles médico-économiques en oncologie : analyse coût-utilité

1-1-2-3-1- Partie résultats de santé issus de l'essai clinique

En oncologie, le critère de résultat de santé du modèle médico-économique est basé sur l'analyse de la survie des patients, qui fait référence à la mesure du temps entre deux événements. Dans les essais cliniques, il s'agit généralement du temps écoulé entre la randomisation et le décès (survie globale ou OS i.e. overall survival). Il peut également s'agir

du temps écoulé entre la randomisation et la progression de la maladie ou le décès (appelé survie sans progression ou PFS i.e. progression-free survival).

Dans les essais cliniques, ces données sont représentées par une courbe de Kaplan-Meier (KM). La courbe de KM est une méthode utilisée pour estimer la fonction de survie d'une population. Elle est construite en traçant la proportion de patients qui n'ont pas eu l'évènement à chaque instant de temps, en fonction du temps écoulé depuis le début de l'étude. La proportion de survie est calculée grâce aux risques cumulés d'évènement à un instant t (10). Cette courbe est représentée sur la figure ci-dessous.

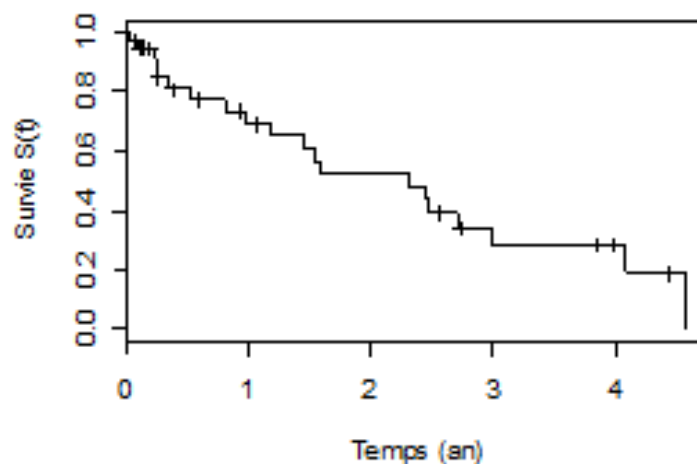


Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier

La courbe de Kaplan-Meier est construite à partir des données de survie des patients, qui incluent la durée de suivi et le moment où l'évènement d'intérêt s'est produit (comme le décès ou la progression de la maladie). Tous les patients ne sont pas suivis sur la même durée. Les patients qui sont perdus de vue ou qui abandonnent l'étude sont censurés, c'est-à-dire qu'ils sont inclus dans l'analyse jusqu'à leur dernière observation connue. Les patients qui n'ont pas eu un temps de suivi assez long sont également censurés. Ces patients censurés sont représentés par les barres verticales sur la courbe.

La courbe de Kaplan-Meier estime donc la probabilité de survie à chaque instant, en prenant en compte les sujets censurés. Cette courbe permet de connaître les taux de survie à chaque instant et pour chaque intervention. La courbe de Kaplan-Meier peut être utilisée pour comparer la survie entre deux ou plusieurs groupes de sujets. La différence de survie entre le traitement évalué et le traitement comparateur permet d'estimer le bénéfice apporté par le nouveau traitement dans le cadre de l'essai.

1-1-2-3-1- Partie résultats de santé du modèle

Si la qualité de vie est impactée dans la pathologie considérée c'est l'analyse cout-utilité qui est la référence d'après le guide de la HAS (9). Une analyse additionnelle de cout-efficacité doit systématiquement être fournie avec un critère de résultat en nombre d'année de vie gagnée (AVG).

Lors d'une analyse coût-utilité, les résultats sont exprimés en QALY (Quality Adjusted Life Year). Un QALY est une année de vie en parfaite santé. Le nombre de QALY gagné est obtenu en pondérant le temps passé dans un état de santé (par exemple la survie sans progression ou la survie post-progression) par l'utilité de cet état de santé. L'utilité représente la valeur accordée par le patient à un état de santé en fonction de la qualité de vie associée à celui-ci. Cette valeur est comprise entre 0 et 1. Plus la qualité de vie dans un état de santé est faible, plus l'utilité accordée par le patient va être faible (11).

La qualité de vie est définie en fonction de 5 critères selon le questionnaire EQ-5D. Le remplissage du questionnaire par des patients permet de définir le niveau de qualité de vie de ces patients en fonction de leur état de santé (12). Il existe une table avec les préférences d'états de santé des Français (11). Cette table permet de définir les niveaux d'utilité accordés par les patients associés à différents niveaux de qualité de vie. Ainsi les patients, lors des essais cliniques répondent au questionnaire EQ-5D, puis à partir de la table de conversion sont définis les scores d'utilité correspondants. Selon la recommandation n°10 du guide méthodologique de la CEESP (9), une utilité moyenne par état de santé peut ainsi être ensuite définie.

1-1-2-3-2- La partie coûts

La partie coûts du modèle médico-économique, repose sur le coût total d'une intervention. La première étape est l'identification de ces coûts, plusieurs perspectives peuvent être adoptées telles que la perspective collective ou la perspective du système de santé. La perspective collective prend en compte toutes les ressources pour la prise en charge globale du patient. D'après le guide méthodologique de la CEESP (9) (recommandation n°18), « elles recouvrent les sphères domestique (p.ex. soins informels), sanitaire (p.ex. séjours, actes, produits de santé) et médico-sociale (p.ex. séjours, services à la personne) ». La perspective du système de santé prend seulement en compte la prise en charge sanitaire. La deuxième étape est la mesure des ressources consommées. Celle-ci est réalisée à partir de sources référencées et validées, les

données issues des essais cliniques sont privilégiées. La troisième étape est la valorisation de ces ressources. Elle est réalisée en euro sur une année.

L'analyse de référence portant sur les coûts ne prend en compte que les coûts directs, c'est-à-dire les ressources consommées par l'intervention en elle-même ou par la prise en charge du patient avec cette intervention. Une analyse de sensibilité comportant les coûts indirects peut être présentée. C'est-à-dire une analyse comprenant les pertes de ressources dues à la prise en charge du patient et notamment à sa perte de productivité ou son absentéisme au travail (9).

1-1-2-4- Avis économique et négociation du prix du médicament

Lorsque la HAS émet ses avis de transparence et avis économique, la note d'intérêt économique (NIE) est déposée au CEPS.

Le CEPS conclut avec les entreprises des conventions portant entre autres sur le prix des médicaments et son évolution, sur les remises et les volumes de vente du produit évalué. Lorsqu'un médicament fait l'objet d'une évaluation médico-économique, la négociation de prix peut prendre en compte l'avis économique. L'évaluation médico-économique permet d'intégrer les aspects économiques en plus des aspects cliniques dans l'évaluation d'un produit et dans les modalités de fixation du prix du médicament.

Le prix facial des médicaments avec un niveau d'ASMR I à III (et d'ASMR IV sous certaines conditions) fixé par le CEPS ne peut pas être inférieur à l'un des prix pratiqués sur les quatre marchés européens comparables pendant une durée maximale de 5 ans. Dans le cas de réserves majeures ou d'incertitude globale majeure émises par la CEESP sur les choix méthodologiques ou « lorsque le périmètre de l'évaluation est extrêmement réduit par rapport à l'indication sur laquelle porte la demande d'inscription d'un produit », les conditions d'efficacité du produit sont mises en question. Dans ces situations, la durée de stabilité de prix européen peut être écourtée jusqu'à 3 ans (5).

1-2- Le cancer

1-2-1- Généralités sur le cancer

Le cancer est une maladie qui se caractérise par la prolifération anormale et incontrôlée des cellules dans un tissu ou un organe (13). Cette maladie peut toucher tous les organes du corps et peut se développer de manière lente ou rapide. Il existe de nombreux types de cancer, chacun

ayant des symptômes, des causes et des traitements différents. Les causes du cancer peuvent être multiples, mais ils sont notamment dû à des facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux, tels que le tabagisme, l'exposition à des produits chimiques toxiques, le surpoids/l'obésité, des facteurs alimentaires (régimes riches en sucre, en gras saturés et trans, faibles en fibres...) ou encore un manque d'activité physique ou une infection (14).

Le développement des cancers est un processus complexe. Il y a dans un premier temps une transformation de la cellule due à une lésion majeure de l'ADN, cela implique des altérations génétiques (des mutations par substitution, par délétion et par insertion dans la séquence d'ADN) et épigénétiques (modification de l'expression des gènes qui n'implique pas de changement dans la séquence d'ADN) dans les cellules normales, qui conduisent à leur transformation en cellules tumorales. La cellule va ensuite se multiplier et acquérir des caractéristiques de cellules cancéreuses (multiplication anarchique et perte de différenciation) (15).

Le développement de la tumeur se fait notamment avec l'angiogenèse, c'est-à-dire le processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins, qui dans un cadre pathologique permet d'alimenter la tumeur en oxygène et en nutriments (16). Cela est également un des mécanismes permettant la propagation de la tumeur. Il y a 5 stades distincts de cancer (17) :

- Les stades localisés : 0, 1 et 2, stades où la tumeur reste à l'intérieur de l'organe d'origine ;
- Le stade localement avancé : 3, stade où la tumeur envahit les tissus et organes voisins ainsi que les ganglions lymphatiques ;
- Le stade métastatique : 4, stade où des cellules tumorales se propagent via le sang et la lymphe et des tumeurs se développent à distance de la tumeur primitive.

La tumeur se développe également parce que les cellules tumorales peuvent échapper à la surveillance du système immunitaire en développant des mécanismes d'évasion immunitaire. Elles peuvent par exemple exprimer des molécules qui inhibent l'activation des cellules immunitaires, telles que les lymphocytes T et les cellules NK (Natural Killer) qui sont les cellules tueuses de pathogènes dans l'organisme. Elles peuvent aussi exprimer des molécules qui induisent l'apoptose des cellules immunitaires, c'est-à-dire leur mort. De plus, les cellules

tumorales peuvent produire des cytokines qui favorisent la croissance tumorale et la suppression de la réponse immunitaire.

L'incidence du cancer est malheureusement en constante augmentation dans le monde entier. Selon les données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le cancer est la deuxième cause de mortalité dans le monde, après les maladies cardiovasculaires.

En 2020, l'OMS estime que plus de 19 millions de nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués dans le monde et qu'environ 10 millions de personnes sont décédées des suites de cette maladie (18).

Les graphiques ci-dessus montrent les différences d'incidence en fonction du type de cancer mais également que les cancers les plus incidents ne sont pas *de facto* ceux qui causent le plus de mortalité.

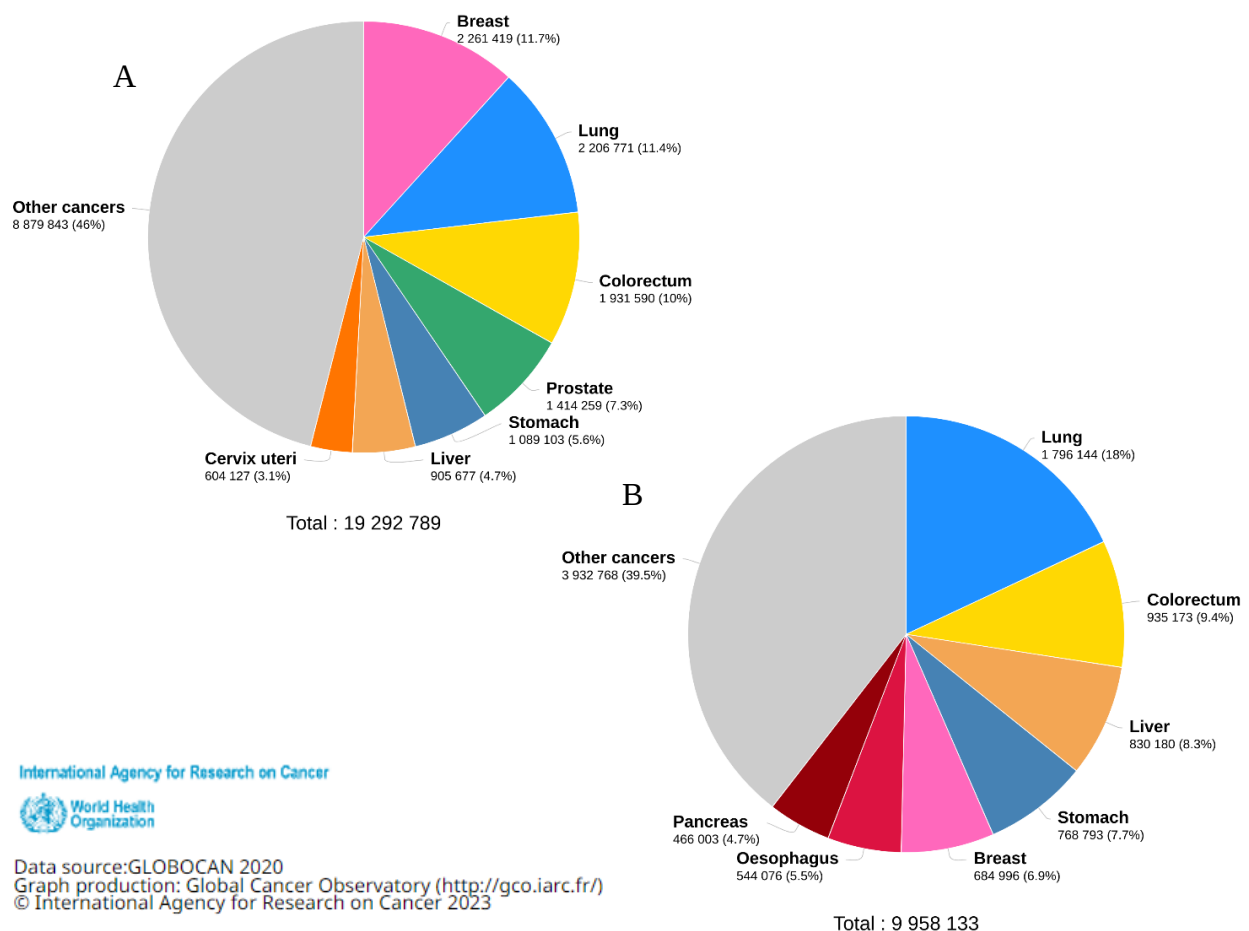


Figure 6 : Estimation de l'incidence (A) et de la mortalité (B) mondiale du cancer en 2020 par type de cancer, tiré du site de l'OMS

1-2-2- Le poids du cancer en France

En France, le cancer est également une maladie avec une incidence élevée. Selon les données de l'Institut National du Cancer (INCa), environ 400 000 nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués chaque année dans le pays (433 136 estimés en 2023), et plus de 150 000 personnes en meurent (19). Le cancer est la première cause de mortalité chez les hommes et la deuxième chez les femmes après les maladies de l'appareil circulatoire.

Le cancer est responsable d'un nombre important d'années de vie perdues. Cette maladie touche souvent des personnes relativement âgées, mais cela entraîne tout de même une perte d'années de vie potentielles importante. Selon les données de la CNAM, le cancer est responsable de plus de 2,5 millions d'années de vie perdues chaque année dans le pays (20), c'est la première cause de perte d'années de vie en France (graphique ci-dessous).

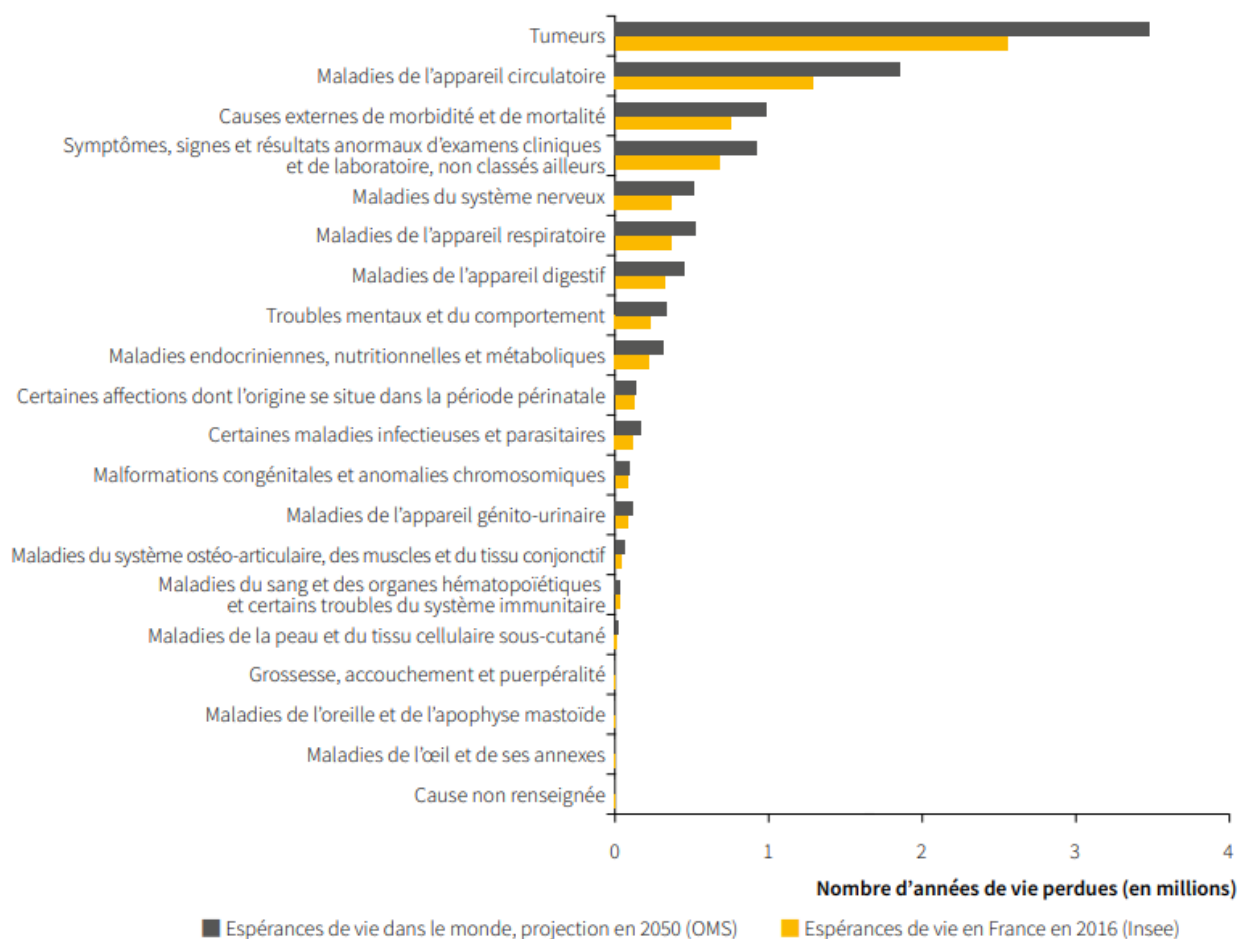


Figure 7 : nombre d'années de vie perdues par cause initiale de décès (source CépiDC), selon les espérances de vie utilisées comme référence (OMS ou Insee), en France en 2016, tiré du rapport charges et produits de la CNAM 2021

Dû à son incidence et son taux de mortalité élevé, le cancer est une maladie qui représente un enjeu majeur de santé publique en France et dans le monde entier.

En effet, en France, en termes de dépenses de l'Assurance Maladie, le cancer est la pathologie la plus coûteuse. Selon les données de l'AM, les dépenses liées au cancer ont représenté 12,2% des dépenses totales de l'Assurance Maladie en 2021, soit environ 22,6 milliards d'euros (21). La répartition des dépenses de l'assurance maladie par catégorie de pathologies, traitements chroniques et épisodes de soins est visible sur le graphique ci-dessous. Ces dépenses comprennent les coûts des traitements, des examens médicaux, des hospitalisations, des consultations médicales, des médicaments, etc.

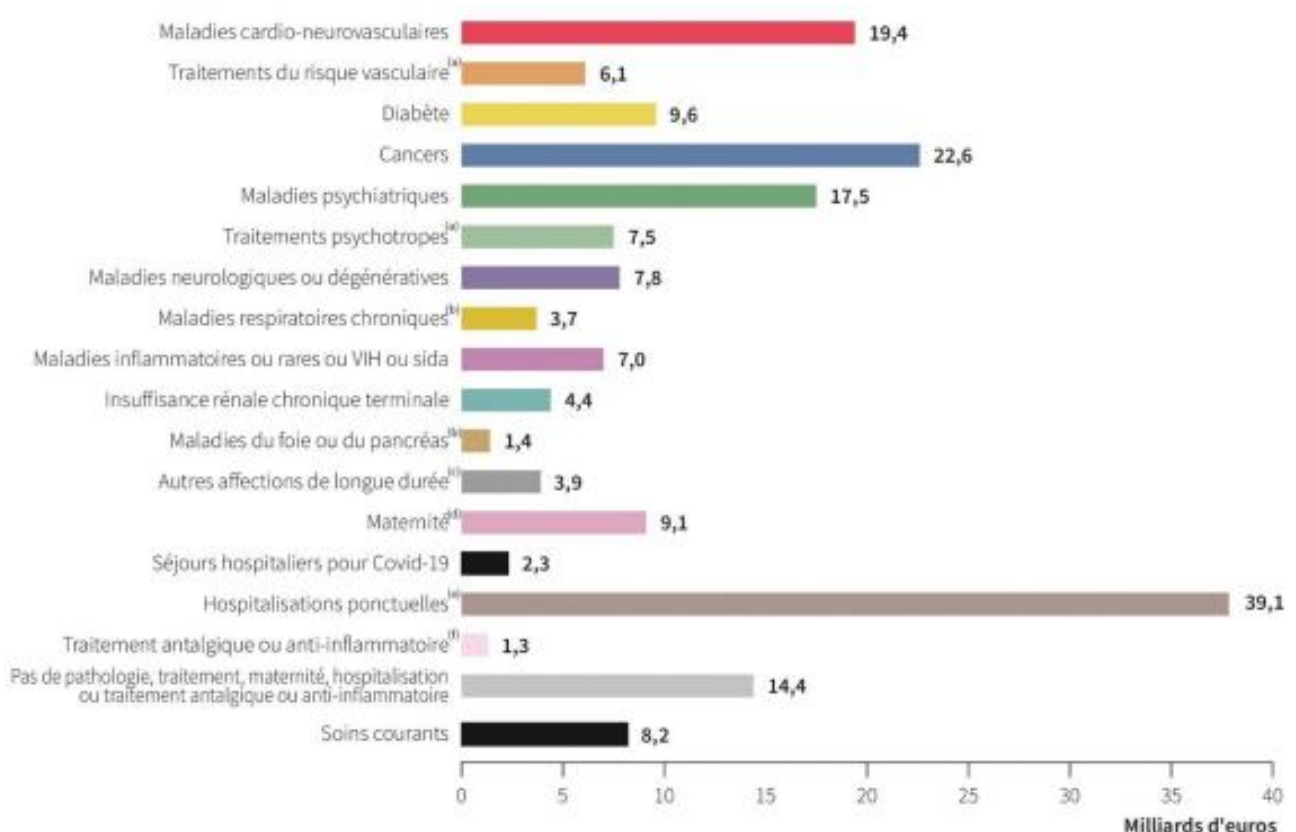


Figure 8 : Répartition des dépenses de l'assurance maladie remboursée en 2021 par catégorie de pathologies, traitements chroniques et épisodes de soins, tiré du rapport charges et produits de la CNAM 2023, source : caisse nationale d'assurance maladie, (a) hors pathologie, (b) hors mucoviscidose, (c) dont 31 et 32, (d) avec ou sans pathologies, (e) avec ou sans pathologies, traitements, ou maternité, (f) hors pathologies, traitements, maternités ou hospitalisations

Le cancer est également responsable d'une part importante des dépenses liées aux arrêts de travail et aux invalidités. En effet, les traitements du cancer peuvent être longs et lourds, ce qui peut entraîner des arrêts de travail prolongés et des invalidités.

Le traitement des patients dépend généralement du type et du stade de la maladie, ainsi que de la santé générale du patient et des mécanismes impliqués dans le développement de la tumeur. Les options de traitement peuvent inclure la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie et la thérapie ciblée. Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou en combinaison pour aider notamment à réduire la taille de la tumeur, à prévenir la propagation du cancer et à améliorer la qualité de vie du patient ou le guérir.

Il convient de souligner que les dépenses liées au cancer sont en constante augmentation en raison de l'augmentation de l'incidence de la maladie et de l'amélioration des traitements, qui sont souvent coûteux. C'est pourquoi la prise en charge du cancer et l'accès au marché de ces traitements constituent une préoccupation majeure pour l'Assurance Maladie et pour l'ensemble du système de santé.

1-2-3- Le cancer du rein

En 2023, le cancer du rein est le 7^{ème} cancer le plus fréquent en France. L'incidence de ce cancer est estimée à 17 141 nouveaux cas. Le nombre de cancers du rein est en constante augmentation depuis 20 ans. C'est la 8^{ème} tumeur solide la plus fréquente chez la femme et la 4^{ème} chez l'homme. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans et plus des 2/3 de ces cancers sont diagnostiqués chez les hommes (22).

Les facteurs de risques pour ce cancer comprennent le surpoids ou l'obésité, le tabagisme et le traitement par une dialyse prolongée. D'autres facteurs sont suspectés tels que l'hypertension artérielle, la consommation d'alcool, un manque d'activité physique et l'exposition à divers toxiques (trichloroéthylène, amiante, cadmium). Dans de rares cas, le cancer du rein est dû à une prédisposition génétique (23).

Les carcinomes à cellules rénales (CCR) représentent la majorité des cancers du rein soit 85% (24). C'est un cancer qui se développe à partir d'une cellule du parenchyme rénal qui est la partie du rein qui contient les principales structures fonctionnelles (les néphrons), illustré sur la figure ci-dessous.

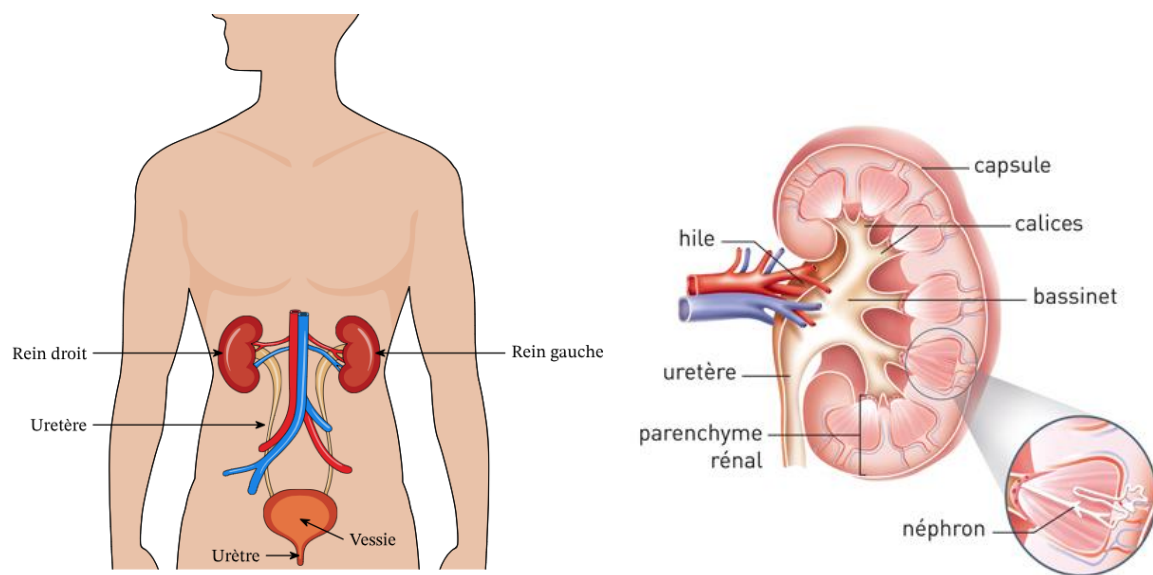


Figure 9 : Localisation et structure du rein

Au stade localisé, ce cancer est le plus souvent de forme asymptomatique (25), ce qui est responsable d'un retard du diagnostic. Il est souvent découvert par hasard, au cours d'une échographie ou d'une tomodensitométrie de l'abdomen réalisée pour une autre raison (26) et ce, suivie d'une biopsie pour confirmer le diagnostic. Dans 20 à 50 % des cas, les patients auront une évolution avec des métastases (CCR avancé, CCRa) (27). Dans environ un tiers des cas, le cancer est révélé par la découverte de métastases, c'est-à-dire au stade métastatique.

Au stade avancé (métastatique), le taux de survie relative (i.e. uniquement due à la pathologie) à 5 ans est seulement de 12% contrairement au stade localisé où la survie relative à 5 ans se trouve entre 72,5 et 93% (27).

Les symptômes du CCR, lorsqu'il y en a, peuvent inclure de l'hématurie, une douleur dans le dos ou sur le côté, une masse palpable dans l'abdomen, une perte d'appétit et de poids inexpliquée, de la fièvre et une anémie (28).

Le traitement du CCR est choisi par concertation pluridisciplinaire en suivant les recommandations de bonne pratique. Il dépend de l'emplacement de la tumeur et de son stade (taille ou étendue de la maladie), ainsi que de son grade (degré d'agressivité et capacité à évoluer).

Chez les patients ayant un CCRa, l'IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium ou modèle de Heng), outil utilisé aujourd'hui pour la classification, permet une

uniformisation de la prise en charge (29,30). Les patients sont classés en trois groupes pronostiques : favorable, intermédiaire ou défavorable. Le pronostic est évalué selon 6 critères prenant en compte des paramètres biologiques (hémoglobémie, calcémie corrigée, thrombocytemie, neutrophilie), le délai entre le diagnostic et l'instauration d'un traitement systémique et le score de performance de Karnofsky.

Le pronostic et la prise en charge diffèrent également en fonction du sous-type histologique du CCR. Les différents sous-types sont :

- le carcinome rénal à cellules claires (ccCCR) : 85% (24), sous type histologique le plus souvent responsable de métastases, ce sont les plus agressifs et ceux avec le plus mauvais pronostic (31),
- le carcinome de Bellini, très agressif également (32),
- le carcinome papillaire,
- le carcinome chromophile.

Les avancées dans la recherche ont permis de mieux comprendre la physiopathologie des cancers du rein, en particulier pour le type le plus courant, les carcinomes à cellules claires. Cette compréhension a été rendue possible grâce à l'étude des formes héréditaires et à la connaissance des voies moléculaires impliquées. La physiopathologie des cancers du rein repose sur deux voies cellulaires interconnectées : la voie de l'hypoxie HIF et la voie mTOR. Ces voies sont impliquées dans la régulation de la croissance cellulaire, de l'angiogenèse et du métabolisme énergétique. La compréhension de ces voies moléculaires a permis le développement de nouveaux traitements ciblés pour les cancers du rein (33).

1-2-4- Evolution de la prise en charge du CCRa

Pour prendre en charge le cancer du rein avancé, les patients ont longtemps été traités par chirurgie partielle ou totale, permettant de retirer les métastases. A la chirurgie était ajouté une immunothérapie, l'interféron qui affecte la division des cellules cancéreuse afin de ralentir leur croissance ou l'interleukine-2 stimulant la croissance et l'activité des cellules immunitaires attaquant et tuant les cellules cancéreuses. Ces traitements ont un bénéfice modeste, sans avantage démontré sur la survie et avec de nombreux effets indésirables. Les patients pouvaient également être traités par chimiothérapie permettant de contrôler les métastases en contrôlant

la croissance des cellules tumorales, ou par radiothérapie (rayon X), permettant de tuer les cellules cancéreuses ou d'éviter leur développement, mais aucun essai clinique randomisé n'a montré de bénéfice. Ces différents traitements étaient peu efficaces (34). Ces traitements ne sont aujourd'hui pas ou peu utilisés, car les cellules cancéreuses du rein sont généralement résistantes (35).

L'arsenal thérapeutique dans le CCRa connaît une évolution rapide ces dernières années.

Depuis 2007, les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI : Tyrosine Kinase Inhibitor) se sont imposés comme le traitement standard de première ligne (1L). Leur efficacité a été démontrée dans des essais de phase III, principalement le sunitinib (Sun) (36) et le pazopanib (37) qui sont des inhibiteurs des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR i.e. Vascular Endothelial Growth Factor), cela empêche le VEGF produit par les cellules cancéreuses de se fixer et réduit l'angiogenèse. Les cellules cancéreuses ne peuvent alors plus se développer et peuvent mourir puisqu'elles ont besoin de nouveaux vaisseaux sanguins.

Dans certains cas, notamment les carcinomes à cellules rénales avancés de mauvais pronostic, l'utilisation d'un inhibiteur de mTOR (mechanistic target of rapamycin), le temsirolimus, était privilégiée (30,38). C'est un antiprolifératif, inhibiteur de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR, qui joue un rôle clé dans la régulation du métabolisme, de la croissance, de la progression du cycle, de la division et de la survie cellulaire. Selon une étude menée par Bristol Myers Squibb (BMS) entre 2016 et 2019, 91,7% des patients ayant un CCRa étaient traités par un TKI en monothérapie en 1L (39). Ils étaient principalement traités par sunitinib pour 64,4% d'entre eux ou par pazopanib pour 25,2%. Parmi les 8,3% des patients restants, 6,8% étaient traités par temsirolimus.

A partir de 2016, l'introduction d'inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI) a représenté un changement de paradigme dans le traitement du CCRa à cellules claires. Entre 2016 et 2019 en France, en cas d'échec des traitements de 1L, nivolumab est devenu le principal traitement de deuxième ligne (43,7% des patients CCRa) (39). Nivolumab est un traitement de la classe des immunothérapies, qui cible les cellules T immunocompétentes (lymphocytes T) et les stimule pour attaquer et éliminer les cellules cancéreuses (40). C'est un anti-PD1 (anti-programmed death-1) empêchant les ligands PD-L1 (et PD-L2) de la cellule tumorale de se

fixer sur le récepteur PD-1. En effet, la liaison du PD-1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2, entraîne une inhibition de la prolifération cellulaire, de la survie des cellules T et de la sécrétion de nombreuses cytokines (41). Contrairement aux traitements standards, qui ralentissent la croissance tumorale et les métastases, les ICI offrent des bénéfices significatifs sur l'éradication tumorale et la rémission à long terme (42).

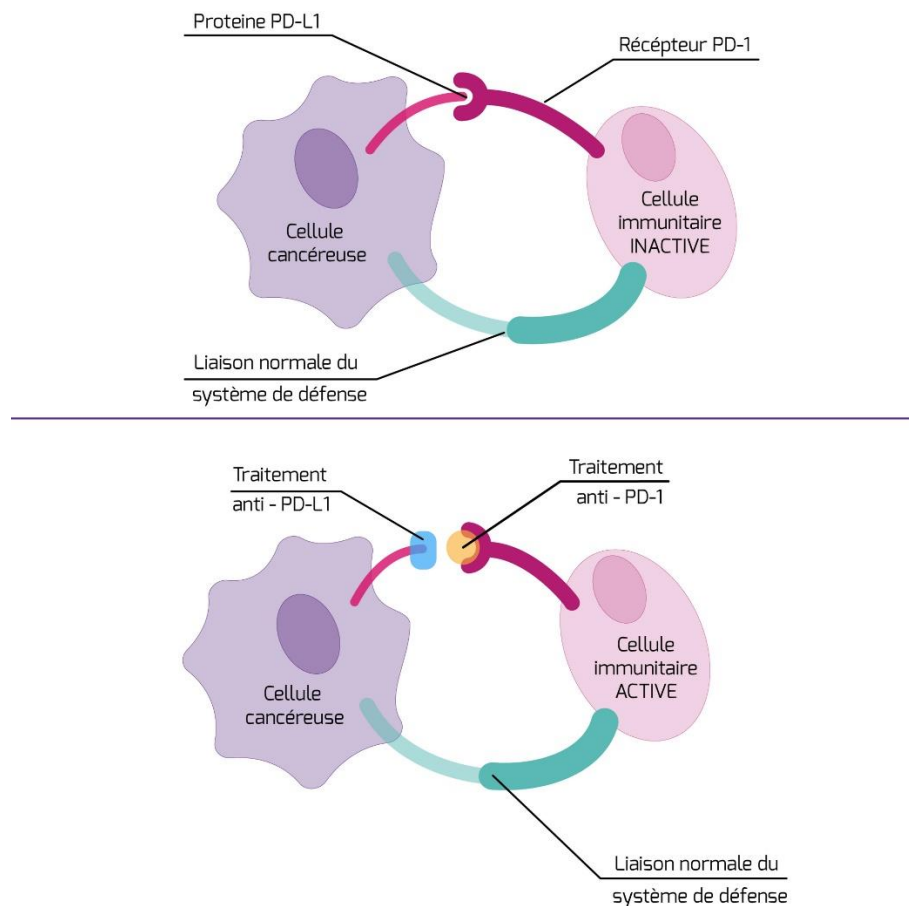


Figure 10 : Schéma du mécanisme d'action de nivolumab, tiré du site de l'INCa

Ce schéma présente dans un premier temps le cas où la protéine PD-L1 de la cellule tumorale se lie avec la protéine PD-1 de la cellule immunitaire (un lymphocyte T) et l'inactive. Dans un deuxième temps, il présente nivolumab qui bloque le récepteur PD-1 (avec son action anti-PD-1), l'inactivation des lymphocytes T est alors levée. Les cellules immunitaires vont donc de nouveau pouvoir jouer leur rôle et s'attaquer aux cellules tumorales.

Suite à l'arrivée de cette immunothérapie, les recommandations de traitement ont évolué avec l'arrivée de combinaisons de traitements à base d'immunothérapie en première ligne de traitement systémique.

Ainsi, aujourd'hui, le traitement standard en première ligne chez les patients ccCCRa ayant un pronostic IMDC intermédiaire ou défavorable est une combinaison d'immunothérapie. L'association nivolumab plus ipilimumab (Nivo+Ipi) est la première combinaison arrivée sur le marché sur la base des résultats de l'essai clinique CheckMate-214 démontrant une amélioration significative de la survie globale (OS i.e. overall survival) (43). L'ipilimumab agit sur la voie du CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) des cellules présentatrices d'antigène.

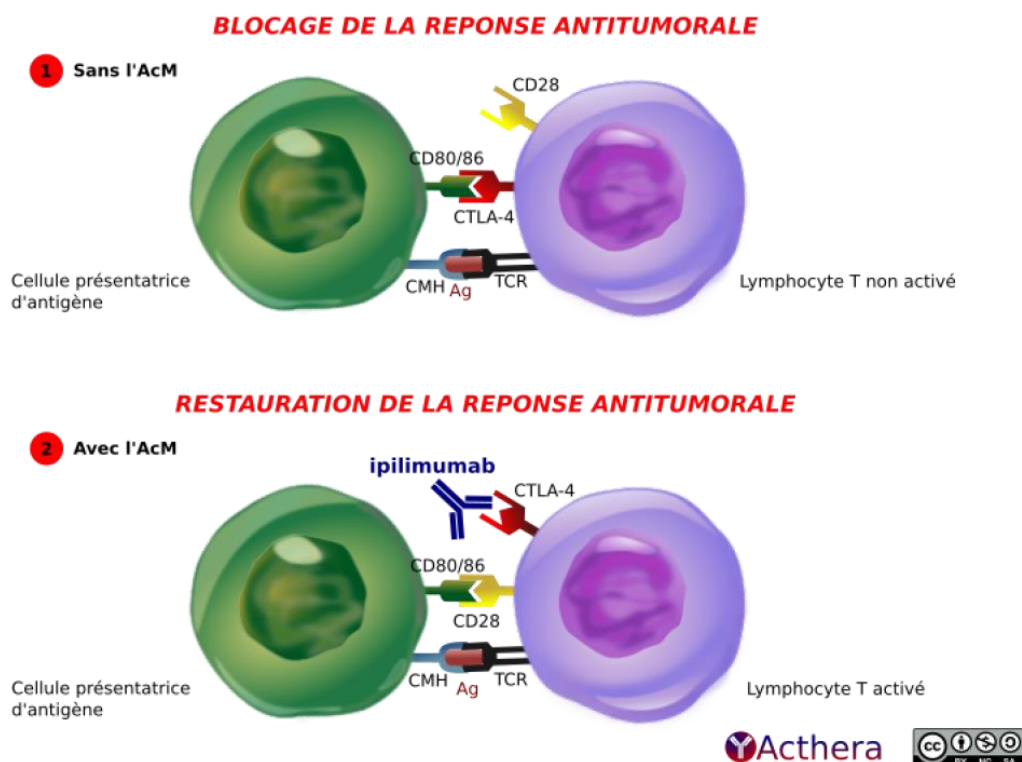


Figure 11 : Schéma du mécanisme d'action d'ipilimumab, tiré du site Athera (AcM = Anticorps monoclonal, Ag = antigène, CMH = complexe majeur d'histocompatibilité, TCR = T cells receptor)

Ce schéma explique le mécanisme d'action d'ipilimumab. Ce dernier permet de jouer sur un régulateur d'activation des Lymphocyte T. L'interaction entre ipilimumab et le CTLA4 permet de bloquer la liaison de celui-ci au récepteur CD80/CD86 des cellules présentatrices d'antigène, libérant l'interaction du CD28 avec CD80/86 et conduisant à une activation des cellules T, à leur prolifération et à leur infiltration dans les tumeurs aboutissant à la mort des cellules tumorales (44).

D'autres combinaisons à base d'immunothérapie sont également disponibles dans cette indication, comme pembrolizumab (anti-PD1) plus axitinib (TKI), cabozantinib (TKI) plus nivolumab ou lenvatinib (TKI) plus pembrolizumab (30,45).

D'après les recommandations européennes de 2021 (EAU : European Association of Urology (46) et ESMO : European Society for Medical Oncology (47)), lorsque les immunothérapies ne sont pas recommandées, les TKI tels que le sunitinib, le cabozantinib et le pazopanib restent préconisés. En cas d'échec d'une bi-immunothérapie des anti-VEGFR sont envisagés.

Ces recommandations sont présentées dans la figure 1 ci-dessous.

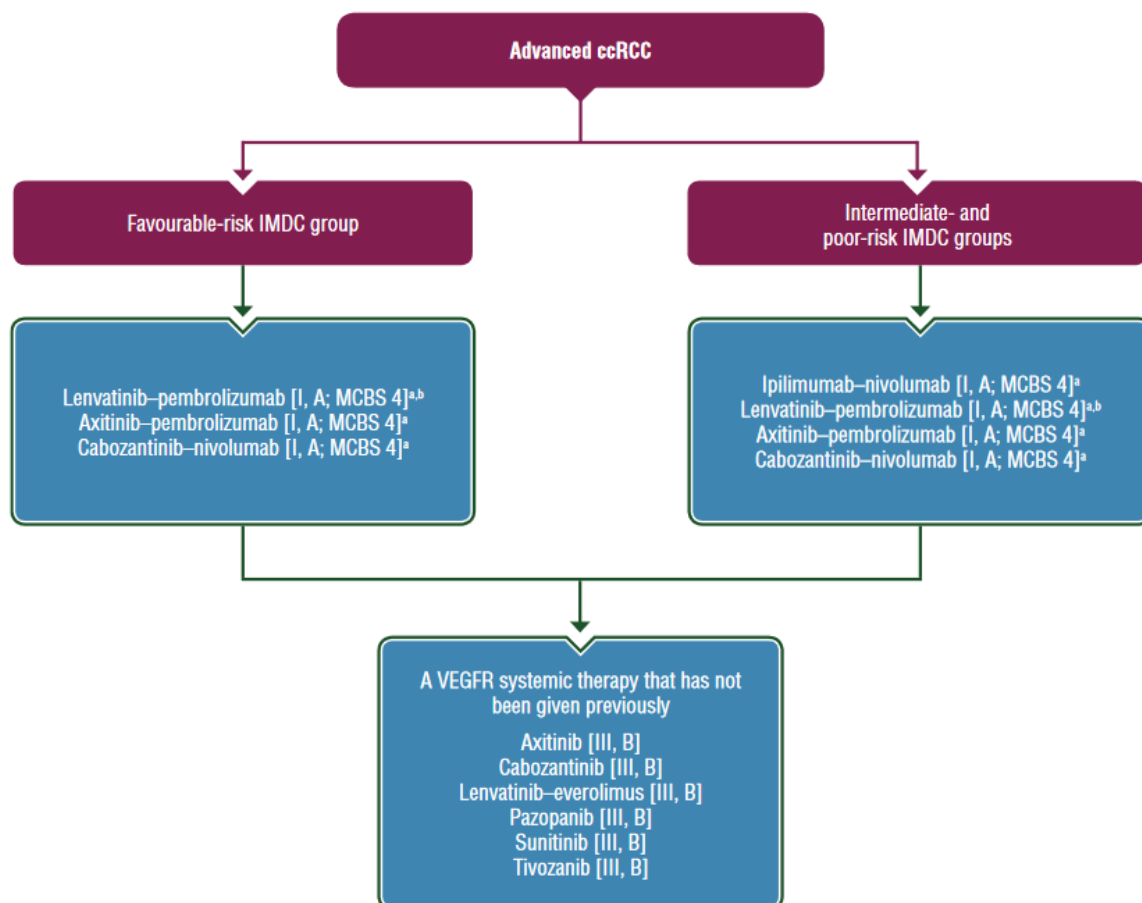


Figure 12 : Lignes de traitement systémique pour le ccRCC d'après les recommandations de l'ESMO 2021 (45) (ccRCC = Carcinome rénal à cellules claires ; IMDC = International Metastatic Renal Cancer Database Consortium ou modèle de Heng)

1-3- Contexte du projet

Pour l'évaluation des produits de santé, les données utilisées sont issues des essais cliniques.

Au moment de la soumission du dossier d'efficience à la HAS, la durée du suivi des essais contrôlés randomisés (RCT : Randomized Clinical Trial) est souvent limitée. Rares sont les cas où la plupart des patients sont décédés à la fin du suivi. L'échantillon de patients et le temps de suivi sont définis afin que le nombre d'événements survenant soit statistiquement significatif et la puissance du test attendue suffisante pour l'analyse des résultats. Lorsque le temps de suivi nécessaire pour obtenir des résultats significatifs et prévu au protocole de l'étude est écoulé, l'évaluation du traitement est réalisée.

Dans les modèles médico-économiques, la HAS demande cependant une estimation de la survie des patients sur vie entière ou sur une durée déterminée à justifier (9). Une extrapolation des données de survie de l'essai clinique sur un horizon temporel prédéfini et justifié est donc nécessaire pour estimer le bénéfice à long terme de l'intervention (48,49). Cependant, la qualité de l'extrapolation peut dépendre du niveau de maturité (i.e. le nombre d'évènements) des données de survie.

La HAS indique dans le guide de la CEESP que « la maturité des données de survie globale est un élément déterminant à discuter » dans les modèles. Cependant elle ne donne pas de définition de ce qu'elle entend par maturité des données. Une des transcriptions des évaluations médico-économiques laissent suggérer que la CEESP a recours à l'atteinte de la médiane du nombre d'événements (50%) comme déterminant pour affirmer que les courbes sont matures. Cela signifie que 50% des patients ont subi l'événement en question. Une étude au Royaume-Uni menée par Tai et al. a évalué la proportion des évaluations médico-économiques par le NICE avec des données immatures en oncologie. La première partie de l'étude a étudié les différentes déclarations des laboratoires sur la maturité des données dans les essais cliniques. Celles-ci étaient principalement motivées par la proportion de décès des patients. Les données étaient considérées immatures lorsque la proportion de patients décédés était inférieure à 50% (50). La définition de la maturité peut également dépendre du traitement évaluer et de l'indication.

Bristol Myers Squibb a déposé un dossier d'efficience en 2019 dans le cadre de l'accès au marché de l'association nivolumab plus ipilimumab dans le traitement de première ligne au

stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable. Lors du dépôt de ce dossier, le suivi médian des patients dans l'essai clinique CheckMate-214 était de 30 mois. Un bénéfice en termes de survie globale a été démontré au moment du gel de la base de données de l'essai clinique qui avait été prédéfini. La médiane de survie globale était non atteinte dans le bras nivolumab plus ipilimumab et de 26,0 mois [IC95% : 22,1-NE] pour le bras sunitinib. Le hazard ratio (HR) était de 0,63 [IC99,8% : 0,44-0,89 ; $p < 0,001$]. Le bénéfice a également été démontré en termes de survie sans progression, avec une médiane de survie de 11,6 mois [IC95% : 8,7-15,5] et de 8,4 mois [IC95% : 7,0-10,8] pour les bras nivolumab plus ipilimumab et sunitinib respectivement. Le HR était de 0,82 [IC95% : 0,64-1,05 ; $p = 0,03$] (43). Comme dit précédemment, les modèles médico-économiques doivent réaliser des comparaisons sur la vie entière ou sur une durée déterminée, ici de 15 ans, il a donc été nécessaire d'extrapoler les courbes de survie des patients. Le niveau de maturité de ces données a été considéré comme faible lors de l'évaluation médico-économique puisque la médiane d'OS c'est à dire le temps auquel 50% des patients sont décédés, n'était pas encore atteinte à l'issue des 30 mois initiaux de suivi. De plus, le nombre de patients censurés en queue de courbe de Kaplan-Meier est important puisque beaucoup de patients n'ont pas eu l'évènement attendu. L'extrapolation à partir de ces données de survie peu matures peut être intrinsèquement source d'incertitude.

La publication de données avec un suivi étendu (67,7 mois de suivi médian) issues du même essai clinique permet d'évaluer rétrospectivement la précision des projections de l'OS et de la PFS qui avaient été réalisées lors de la soumission initiale du dossier.

L'objectif de cette étude a été d'analyser l'impact de la maturité des données de l'essai clinique Checkmate-214 sur les extrapolations et les estimations de la survie à long terme des patients ayant un ccCCR ainsi que sur l'efficacité de l'association nivolumab plus ipilimumab.

2- Matériels et méthode

La première phase de ce travail a consisté à estimer la survie à long terme des patients, par l'identification des meilleures fonctions d'extrapolation à partir des nouvelles données de suivi à plus long terme. Cette première phase a suivi la méthodologie décrite dans le DSU (decision support unit) 14 du NICE (The National Institute for Health and Care Excellence), fondé sur un algorithme du processus de sélection des fonctions de survie présenté ci-dessous (49).

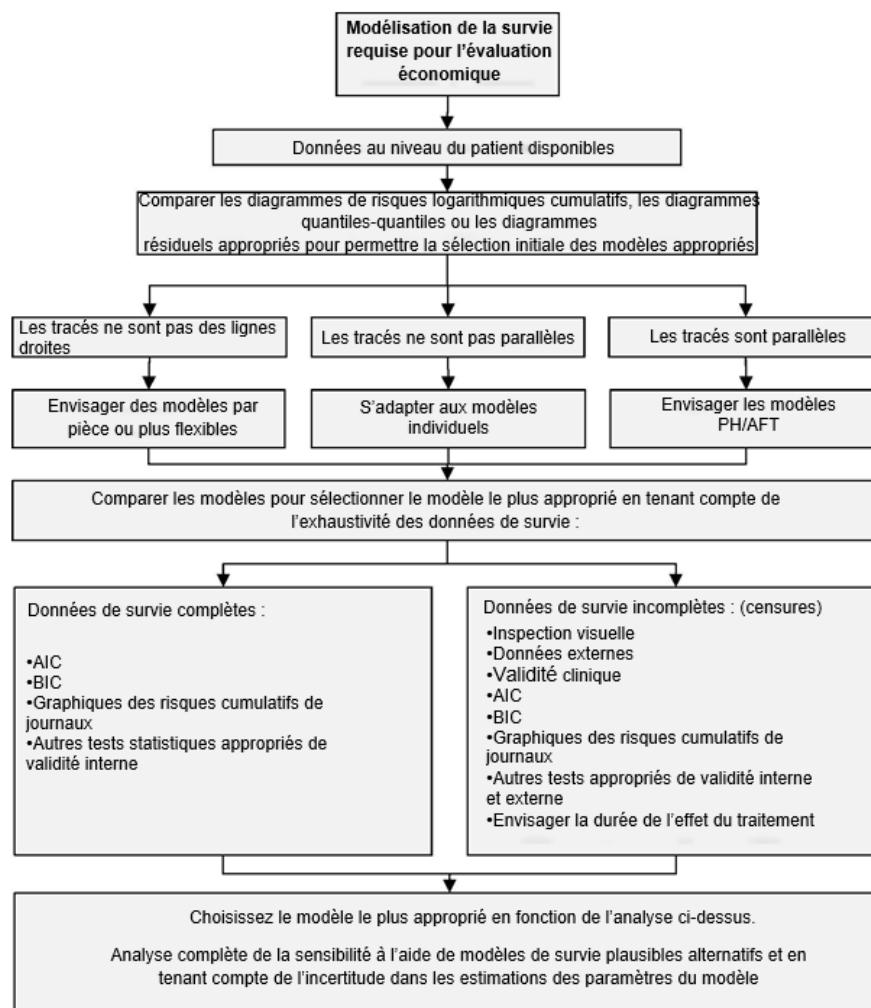


Figure 13 : Algorithme de processus de sélection du modèle de survie

L'algorithme se traduit par différentes étapes, la méthodologie sera présentée par la suite :

- Etape 1 : digitalisation et génération des pseudo données patient individuelles permettant d'obtenir les données des courbes de Kaplan-Meier.
- Etape 2 : test de proportionnalité des risques entre les deux bras de l'étude
- Etape 3 : extrapolation des données observées à long terme

- Etape 4 : sélection des fonctions de survie pour l'OS et la PFS à partir de multiples critères

Ces estimations ont ensuite été comparées à celles obtenues à partir des données à 30 mois de suivi médian des patients, réalisées dans le cadre du dossier d'efficience de 2019.

La seconde phase de ce travail, a consisté à estimer le ratio différentiel coût-résultat avec des données de survie plus matures et à le comparer avec le RDCR du modèle médico-économique réalisé en 2019.

- Etape 1 : mise à jour du modèle
- Etape 2 : comparaison des résultats

Ces différentes étapes sont présentées ci-après.

2-1- Matériel : Présentation de l'étude

L'étude sur laquelle s'appuie ce travail est la CheckMate-214 (43).

C'est une étude de phase 3, randomisée 1:1, en ouvert, comparant :

- nivolumab 3mg/kg IV plus ipilimumab 1mg/kg IV toutes les 3 semaines pour 4 doses puis nivolumab 3mg/kg IV seul toutes les 2 semaines ;
- versus le sunitinib 50mg VO par jour 4 semaines sur 6

chez des patients ayant un CCRa sans traitement antérieur.

L'essai clinique a démarré en octobre 2014 et 1 096 patients ont été inclus dont 847 ayant un pronostic IMDC intermédiaire ou défavorable. Lors du gel de base à 5 ans de suivi minimum, le suivi médian était de 67,7 mois pour l'OS et la PFS.

Les co-critères de jugement principaux ont été la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse des patients au traitement. Les courbes de Kaplan-Meier utilisées ont été celles de la survie globale et de la survie sans progression des populations avec un pronostic intermédiaire et défavorable, ce qui correspondait à l'indication du traitement validée par l'EMA. Elles sont présentées ci-dessous ainsi que le nombre de patients à risque à chaque instant :

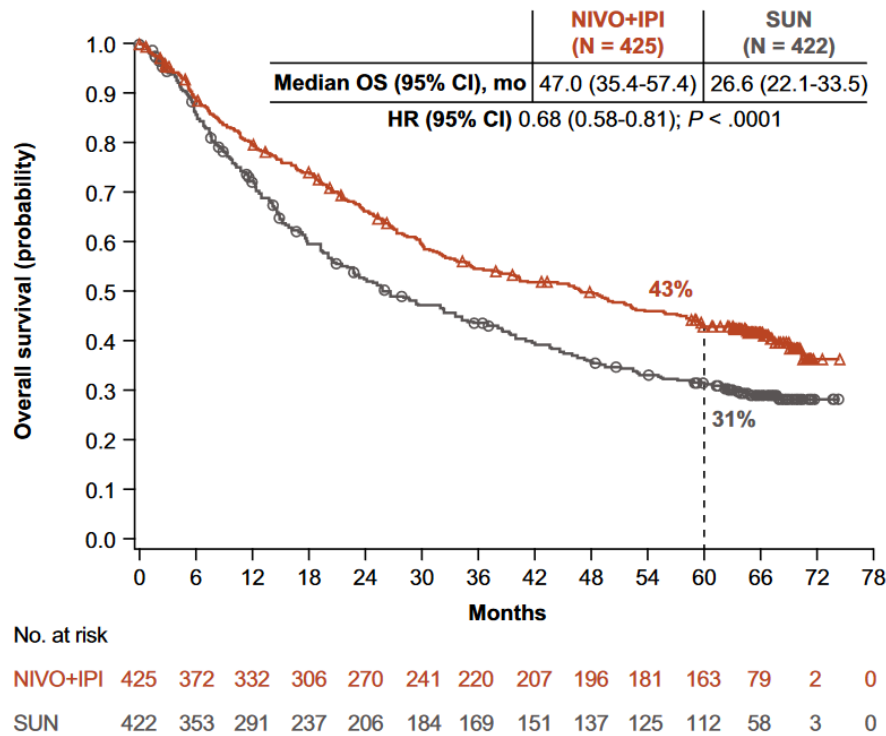


Figure 14 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale ; Population intermédiaire/défavorable - Etude CheckMate-214

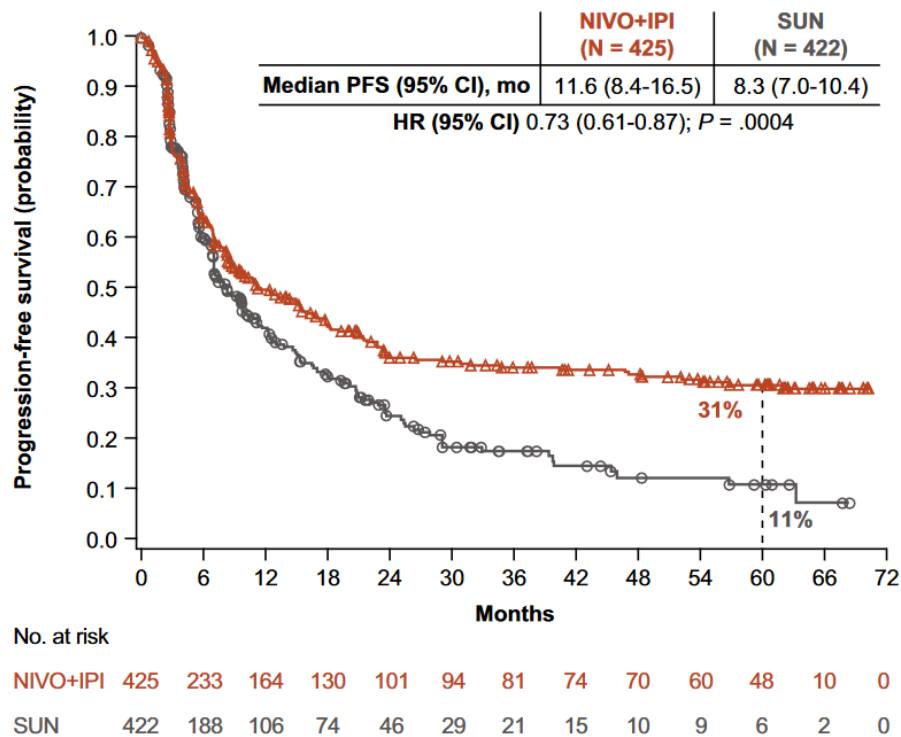


Figure 15 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie sans progression ; Population intermédiaire/défavorable - Etude CheckMate-214

2-2- Méthode phase 1 : Modélisation et sélection des fonctions de survie

2-2-1- Digitalisation et génération des pseudo données patient individuelles :

2-2-1-1- Digitalisation

N'ayant pas accès aux données individuelles des patients, la première étape a été la digitalisation des courbes d'OS et de PFS de la CheckMate-214 avec le logiciel WebPlotDigitizer[®]. Ce logiciel permet d'exporter sous Excel les coordonnées de chaque point issu de la courbe. Une validation des taux de survie obtenus par digitalisation a été effectuée par lecture graphique de l'image de référence.

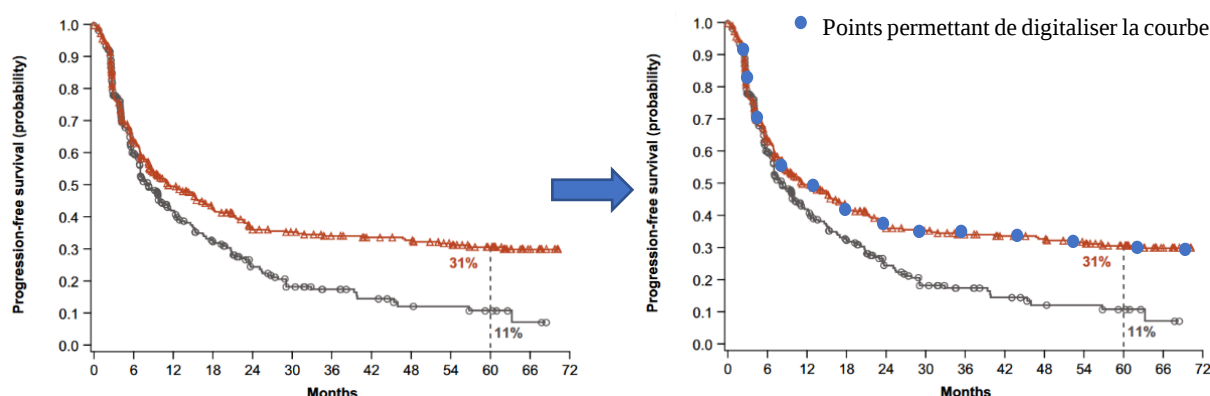


Figure 16 : Schéma de la digitalisation de la courbe de survie sans progression de la CheckMate-214

Sur le schéma ci-dessus, la courbe rouge représente les points qui ont été placés sur la courbe à digitaliser afin d'exporter leurs coordonnées dans Excel.

2-2-1-2- Génération des pseudo données patients individuelles (modélisation des données observées)

L'objectif de cette étape a été de générer des pseudo données patient individuelles grâce aux courbes digitalisées. L'algorithme de Guyot a été utilisé. C'est un algorithme validé et fiable permettant de reconstituer une courbe de Kaplan-Meier à partir de données provenant de la digitalisation, des nombres d'évènement observé et du nombre de patients à risque observé dans l'essai clinique de référence (51).

Ces résultats ont été obtenus grâce à la fonction `ggsurvplot()` sur le logiciel R studio qui reprend l'algorithme de Guyot et permet la génération de la courbe de KM, de la table des patients à risque et de la table du nombre d' v nements.

2-2-2- Test de proportionnalité des risques entre les deux bras de l'étude

Une fois les données de survie générées par l'algorithme de Guyot, des tests de proportionnalité des risques de survenu d' v nement entre les deux bras de traitement ont été effectués afin de déterminer si les fonctions d'extrapolation doivent être modélisées de manière dépendante ou indépendante. Après avoir effectué les deux tests ci-dessous :

- En cas de proportionnalité des risques, des fonctions d'extrapolation dépendantes ont été utilisées. C'est-à-dire que les fonctions d'extrapolation ont été générées pour l'un des bras de traitement, puis un hazard ratio a été appliqué pour générer la fonction d'extrapolation de l'autre bras de traitement.
- En cas de non-proportionnalité des risques, des fonctions d'extrapolation indépendantes ont été utilisées.

2-2-2-1- R s dus de Schoenfeld

Le test des r s dus de Schoenfeld permet d'étudier la relation fonctionnelle entre une variable, ici le temps, et les taux de décès (ou de décès et progression) entre les deux bras.

Le test calcule une estimation de X pour un Y donné en considérant que l'effet est dépendant du temps. Cette estimation est soustraite du x observé pour obtenir les r s dus de Schoenfeld. Le test des r s dus de Schoenfeld est effectué en ajustant une régression linéaire entre les r s dus de Schoenfeld et le temps, et en testant si le coefficient de régression est significativement diff rent de zéro. (52)

Le test a été réalisé avec la fonction `cox.zph()` sur R.

L'interprétation se fait au regard de l'allure de la courbe et de la p-value. L'hypothèse nulle H_0 correspond à la proportionnalité des risques entre les deux bras de traitement. L'hypothèse H_1 correspond à la non-proportionnalité des risques. La p-value correspond à la probabilité de rejeter l'hypothèse de proportionnalité à tort.

Si la courbe n'a pas l'allure d'une droite et que la p-value est inférieure à 0,05 alors H_0 est rejetée et H_1 acceptée.

2-2-2-2- Log-cumulative hazard plot

Le log-cumulative hazard plot est un outil graphique permettant d'évaluer l'hypothèse des risques (de décéder par exemple) proportionnels au cours du temps entre les deux bras de traitement pour les courbes de Kaplan-Meier. Le test calcule le rapport entre le $\log(-\log$ de la fonction de survie) et le $\log(\text{temps})$. Le graphique représente le logarithme du taux cumulé d'évènements en fonction du temps.

L'interprétation se fait visuellement au regard de l'allure de la courbe, l'écart entre les courbes doit être constant au cours du temps pour conclure à une proportionnalité. Si les risques sont considérés proportionnels entre les deux groupes de traitement, il est possible de conclure à une proportionnalité. L'allure de la courbe permet également d'obtenir une indication sur la monotonie ou non de la fonction de risque associée aux données cliniques (49).

En cas de doute sur la proportionnalité avec le résultat des deux tests, une analyse de sensibilité a été réalisée en utilisant les deux types de modélisation.

2-2-3- Extrapoler les données observées grâce aux fonctions

Comme dit précédemment, la durée de suivi des patients dans les essais cliniques n'étant pas suffisamment longue au regard de l'horizon temporel retenu dans les modèles médico-économiques, des extrapolations des courbes de survie doivent être réalisées. Chaque fonction d'extrapolation a une fonction de risque propre et est susceptible d'entraîner des estimations de survie différentes.

De nombreuses approches de modélisation sont utilisées pour extrapoler les courbes de Kaplan-Meier telles que les distributions paramétriques standards et les distributions paramétriques splines. Chacune de ces fonctions a été générée avec le logiciel R et le package *flexsurv* afin d'être comparées (53).

2-2-3-1- Les fonctions paramétriques standards

Plusieurs fonctions paramétriques standards ont été modélisées pour extrapoler les courbes de survie. Elles sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Caractéristiques des fonctions paramétriques standards d'extrapolation testés

Fonction	Caractéristiques
Exponentielle	La fonction de risque instantané est constante ; modèle de risques instantanés proportionnels
Weibull	La fonction de risque instantané peut être monotone (croissante ou décroissante) dans le temps ; modèle de risques instantanés proportionnels (ou temps d'échec accéléré)
Gompertz	Similaire à une distribution Weibull mais avec une croissance/décroissance plus rapide en queue de distribution ; modèle de risques instantanés proportionnels
Log-logistic	La fonction de risque instantané peut être non monotone dans le temps ; temps d'échec accéléré. Dans les modèles fondés sur une distribution log-logistique, la croissance/décroissance est plus rapide en queue de distribution.
Log-normale	La fonction de risque instantané dans le temps est d'abord croissante jusqu'à un maximum, puis décroissante.
Gamma généralisé	Modèle souple à 3 paramètres, généralisable aux distributions Weibull, exponentielle et log-normale
Gamma	La fonction de risque instantané peut être monotone (croissante ou décroissante) dans le temps ; modèle de risques instantanés proportionnels

2-2-3-2- Les fonctions paramétriques splines

Les fonctions d'extrapolation paramétriques splines sont des approches plus souples que les fonctions paramétriques standards.

Il y en a 3 types qui sont utilisées :

- Spline-n knot hazard
- Spline-n knot odds
- Spline-n knot normal

La fonction spline est ajustée aux données observées en utilisant des « points de contrôle » appelés nœuds (*knots*). La courbe doit passer par ces nœuds à des points spécifiques (54). Pour la fonction spline à un nœud, le nœud a été situé à 50% de survie. Pour le modèle de spline à deux nœuds, ces nœuds ont été placés à 33 % et 67 % de survie. Le nombre de nœud est limité à deux afin d'éviter d'être trop spécifique des courbes de l'essai clinique.

2-2-4- Sélection des fonctions de survie

Afin de comparer les fonctions d'extrapolation de survie modélisées, différents tests ont été réalisés en suivant l'algorithme de Latimer (cf. figure 11). Ces tests permettent *in fine* de sélectionner la fonction d'extrapolation ayant la plus grande probabilité d'estimer la survie à long terme des patients que l'on pourrait observer.

2-2-4-1- Qualité de l'ajustement :

2-2-4-1-1- Critère d'information AIC/BIC

Ces critères d'information d'Akaike (AIC i.e. Akaike information criterion) et bayésien (BIC i.e. Bayesian Information Criterion) représentent la qualité d'ajustement statistique des distributions paramétriques standards et splines aux courbes de survie observées. Ils reposent sur un compromis entre la qualité de l'ajustement de la fonction aux données observées de la Kaplan Meier et la complexité de la fonction c'est-à-dire le nombre de paramètres. L'AIC privilégie la qualité de l'ajustement et le BIC recherche la fonction la plus simple et pénalise les fonctions avec le plus de paramètres afin d'éviter le surajustement aux données.

Les critères AIC et BIC ont été calculés grâce au logiciel R avec la fonction `fitstats.flexsurvreg()` pour les fonctions standards et `fitstats.flexsurvspline()` pour les fonctions splines.

Akaike a proposé de préférer la fonction avec le score AIC le plus faible, mais il n'a pas défini de seuil spécifique pour interpréter la différence entre les scores AIC (55). Les fonctions avec les AIC et BIC les plus faibles ont été sélectionnées et définies comme les fonctions les mieux

ajustés aux données observées et observables. La littérature rapporte que des différences comprises entre 4 et 7 peuvent suggérer une différence entre les fonctions mais qu'elle reste acceptable (56). En l'absence de consensus dans la littérature, un seuil d'une différence de 5 pour les critères AIC et BIC est utilisé dans ces analyses.

2-2-4-1-2- Validation visuelle

Afin que la fonction soit le mieux ajustée aux données observées, l'exclusion visuelle des extrapolations qui sont trop éloignées des données cliniques (c'est-à-dire hors de l'intervalle de confiance) a été réalisée.

Cependant, cette méthode d'évaluation est incertaine et peut être inexacte. Si la censure des patients est importante, il pourrait être assez raisonnable qu'une fonction paramétrique suive attentivement la courbe de Kaplan-Meier pour un segment, mais pas pour un autre. Cela ne signifie pas nécessairement que la fonction est inappropriée. En outre, un modèle ajusté peut suivre de près la courbe de Kaplan-Meier, mais peut avoir une queue non plausible (49).

2-2-4-1-3- Fonctions de risque

Les extrapolations de la même façon que les courbes de Kaplan-Meier ont des fonctions de risques associées. La représentation graphique permet de choisir les fonctions de risques, des fonctions d'extrapolation, les plus proches de la fonction de risque de la KM. Ce test permet à nouveau de sélectionner la fonction d'extrapolation la plus ajustée aux données observées, en termes de risques de survenu d'événement.

La représentation graphique a été réalisée sur le logiciel R avec la formule :

-diff(log(survie))/diff(temps) ou diff est une fonction calculant les différences.

2-2-4-2- Validité externe :

2-2-4-2-1- Validité clinique

Deux points sont notamment vérifiés afin d'avoir des modèles cliniquement cohérents :

- Le taux de décès estimé par la fonction d'extrapolation ne doit pas être inférieur à celui de la population générale.
- Le décès survient chez 100% des patients à un temps raisonnable.

- Les données d'OS sont compatibles avec les données de PFS, c'est-à-dire que le taux de survie globale ne doit pas être inférieur au taux de survie sans progression.
- Les données sont compatibles avec les mécanismes d'action des traitements, le type et la ligne de traitement, ...

2-2-4-2-2- Données externes

Des données externes ont été recherchées provenant d'autres essais cliniques avec des groupes de patients similaires afin de valider l'extrapolation de la survie. Cependant, les essais cliniques permettant d'évaluer l'efficacité des traitements d'intérêt n'avaient pas un temps de suivi des patients suffisant pour valider les extrapolations à long terme.

Il n'existe pas non plus de données de vraie vie publiées pour cette population de patients.

2-2-5- Comparaison des estimations de survie à long terme

L'objectif a été d'observer si la maturité des données cliniques a un impact sur l'estimation de la survie à long terme des patients.

Pour ce faire après avoir choisi les fonctions d'extrapolation d'OS et de PFS les mieux ajustées aux données observées, le RMST (restricted mean survival time), défini comme l'aire sous la courbe de survie sur un horizon temporel donné (57), a été calculé. L'horizon temporel était de 15 ans pour cette analyse. La différence de RMST a ensuite été calculée entre l'extrapolation de l'évaluation de 2019 et celle choisie dans l'analyse en 2023. Cela a permis de comparer l'estimation moyenne sur 15 ans de la survie des patients.

Le RMST a été calculé grâce au logiciel R studio et à la fonction auc().

La comparaison des estimations de survie des patients a également été réalisée par le calcul de la différence des taux de survie à 36, 60, 110 et 180 mois.

2-3- Méthode phase 2 : Modèle médico-économique pour l'estimation du RDCR

2-3-1- Présentation du modèle utilisé pour l'analyse

Le modèle médico-économique permettant l'évaluation de nivolumab plus ipilimumab en 2019 a été utilisé dans cette analyse (58). Le modèle résulte en une analyse coût-utilité exprimé en euro par QALY.

C'est un modèle partitionné à 3 états de santé comprenant :

- la pré-progression, état de santé dans lequel se trouve le patient avant la progression de la maladie.
- la post-progression, qui correspond à l'état de santé dans lequel se trouve le patient après progression mais avant décès
- le décès

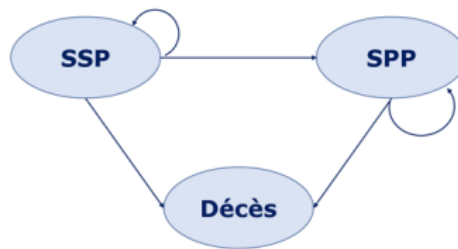


Figure 17 : Schéma représentant le modèle partitionné utilisé pour l'évaluation médico-économique de nivolumab plus ipilimumab en 2019 dans le CCR (SSP = survie sans progression ; SPP = survie post-progression)

Les données de survie sans progression sont utilisées pour estimer la durée moyenne où les patients sont présents dans de l'état de pré-progression par mesure de l'aire sous la courbe. Elle permet aussi de connaître la proportion de patient dans cet état à chaque instant t . La durée moyenne de présence des patients dans l'état de santé post-progression est calculée par la différence entre les patients vivants (d'après la courbe de SG) et les patients vivants et n'ayant pas eu de progression de la maladie (d'après la courbe de SSP). La proportion de patients dans chaque état peut être calculé de la même manière à chaque instant t . Le calcul est illustré dans la figure ci-dessous :

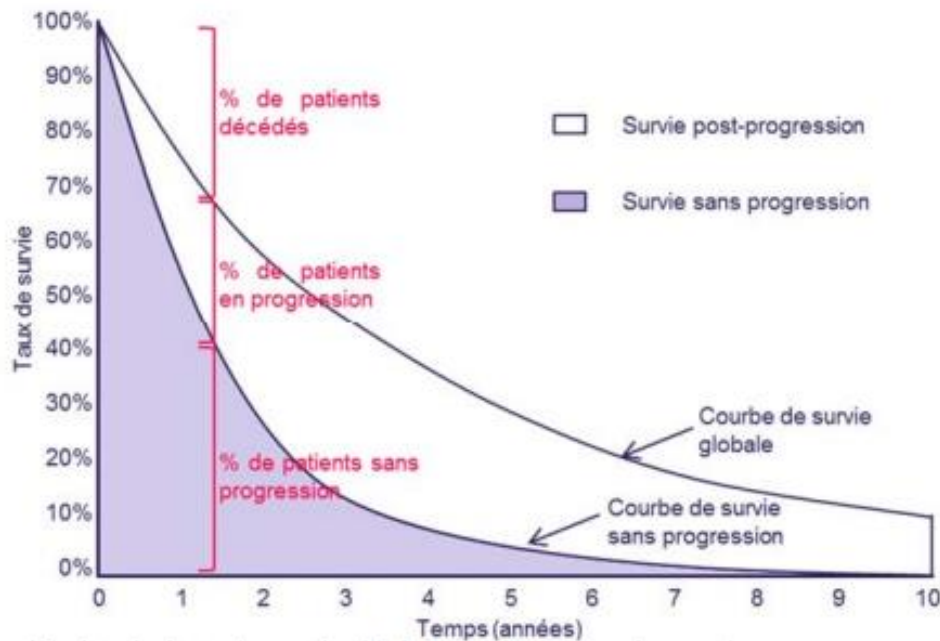


Figure 18 : Schéma du modèle à trois états de santé utilisé dans l'analyse

C'est le calcul de cette proportion de patient qui permet *in fine* d'estimer les coûts totaux de prise en charge et les résultats (cf. partie 1-1-2-3) dans chaque état de santé du modèle médico-économique.

2-3-2- Paramétrage du modèle pour l'analyse

Différents paramètres ont été modifiés dans cette analyse par rapport à l'évaluation en 2019.

1. Le choix pour l'intervention comparative a été de ne considérer que le sunitinib comme traitement comparateur qui est le traitement de référence entre 2016 et 2019, administré chez 64,4% des patients ayant un CCRa (39). C'est par ailleurs le comparateur de l'essai clinique. Cela permet, par souci de simplification, de ne pas réaliser de comparaisons indirectes complexes avec les autres comparateurs pertinents, pour le modèle avec les données à plus long terme.
2. Trois analyses ont été réalisées en paramétrant différentes durées de traitement pour les patients. En effet lors du dépôt du dossier d'évaluation en 2019, l'association nivolumab plus ipilimumab était la première association à base d'immunothérapie pour le traitement de la pathologie. Il est indiqué dans le résumé des caractéristiques produit (RCP), que le traitement doit être administré tant qu'un bénéfice clinique est observé ou

jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement (41). Par ailleurs, dans la Keynote-426, permettant la mise sur le marché de l'association pembrolizumab plus axitinib dans la même indication, était définie une durée de traitement maximal de 24 mois (59). Il convient également de noter que dans la CheckMate-214, 75% des patients traités dans le groupe Nivo+Ipi ont arrêté le traitement après environ 22 mois conformément à l'amendement du protocole autorisant l'arrêt du traitement de l'étude après 2 ans. Cette approche est devenue courante dans la pratique clinique. Cependant, la durée optimale de traitement par immunothérapie reste une question clinique importante et continue d'être étudiée (60).

Des analyses ont donc été réalisées en paramétrant des durées de traitement maximum à 24 mois, à 36 mois et jusqu'à progression ou décès.

3. Les valeurs d'utilités dans chaque état de santé utilisés sont les mêmes que pour l'analyse de référence dans l'avis d'efficience et sont récapitulées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Valeurs moyennes d'utilité EQ-5D-3L issues de l'essai clinique CheckMate-214, valorisées selon la matrice de pondération française, par traitement et état de santé (IC = intervalle de confiance)

	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]

4. La partie « coûts » n'a pas été mise à jour afin de permettre la comparabilité des résultats.

Différents coûts ont été pris en compte dans le modèle, grâce à une « valorisation des ressources consommées » en lien avec l'intervention de santé (par exemple : coûts d'acquisition, coûts d'administration, coûts de traitement des événements indésirables, coût de traitement post-progression) et les modalités de prise en charge (par exemple : coûts des soins de suivi, coûts des soins liés aux comorbidités, coûts des soins de fin de vie) » (9).

Tous les coûts ont été valorisés en Euro₂₀₁₈. Les coûts futurs ont fait l'objet d'une actualisation dans l'analyse par un taux d'actualisation. Il s'agit de la recommandation n°7 du guide de la HAS lorsque l'horizon temporel est supérieur à 12 mois.

Le modèle de 2023 correspond au modèle de 2019, avec les données de survie modélisées à partir des données de suivi à plus long terme (43).

3- Résultats

3-1- Sélection des fonctions de survie pour l'extrapolation de la survie globale

3-1-1- Courbe de Kaplan-Meier générée grâce à l'algorithme de Guyot

La figure 2 ci-dessous représente la courbe de Kaplan-Meier générée à partir des pseudo données patient individuelles résultantes de l'algorithme de Guyot.

Les données permettant de réaliser cette courbe de survie globale furent la base de données pour les analyses.

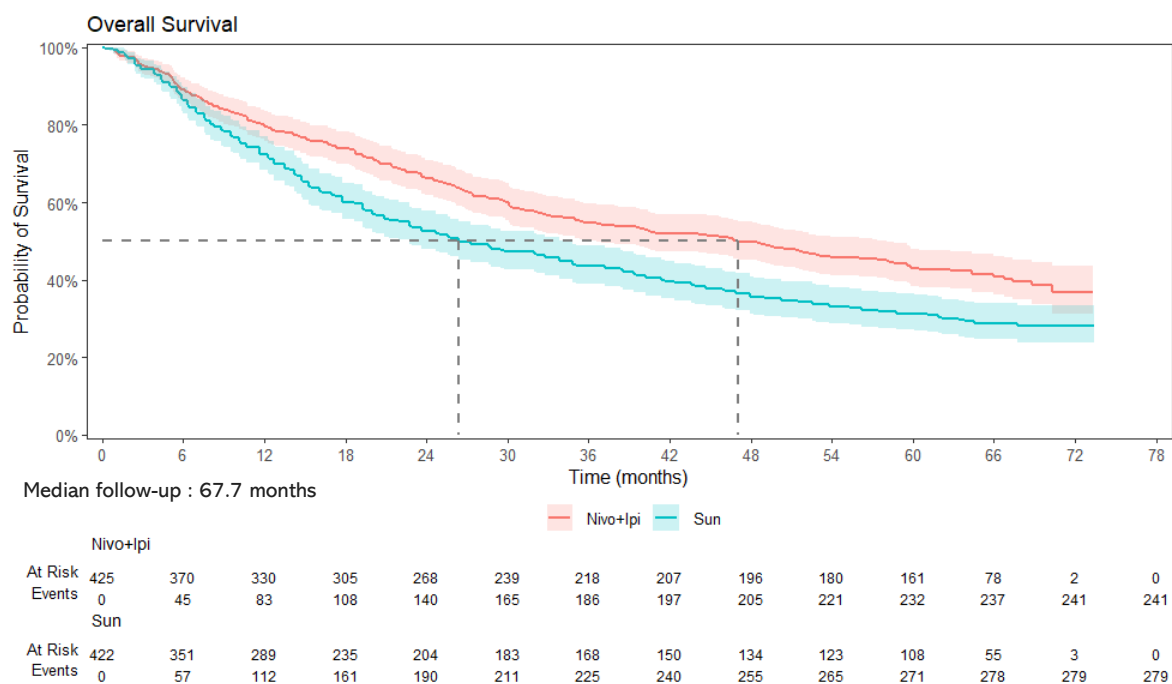


Figure 19 : courbe de Kaplan-Meier digitalisée - Survie globale (Nivo+Ipi = nivolumab plus ipilimumab ; Sun = Sunitinib)

3-1-2- Tests de proportionnalité

La figure ci-dessous présentent les deux tests de proportionnalité réalisés.

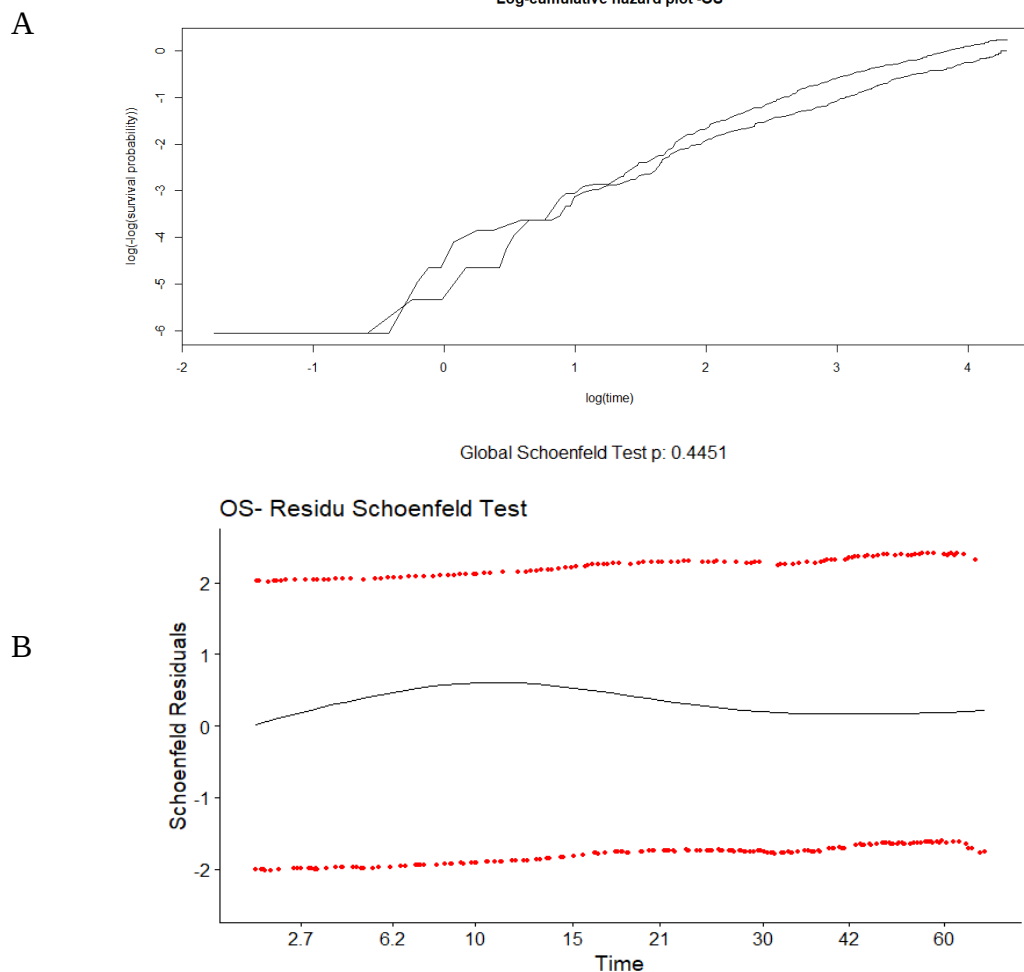


Figure 20 : **A**- Test du log-cumulative hazard plot ; **B**- Test des résidus de Schoenfeld – OS (OS = Overall Survival)

Les résultats de ces deux tests n'ont pas permis d'exclure la proportionnalité des risques entre les deux bras. Le test du log-cumulative-hazard plot semblait montrer une proportionnalité des risques en fin de courbe. Le test des résidus de Schoenfeld est non significatif puisque $p=0,4451$ ce qui était supérieur à 0,05. H_0 n'a pas pu être rejetée et la proportionnalité ne peut pas être exclue. Une modélisation dépendante des fonctions d'extrapolation a alors été réalisée.

3-1-3- Sélection de la fonction paramétrique pour la survie globale

Pour l'extrapolation de l'OS, les 13 fonctions paramétriques ont été testées. Les critères statistiques d'ajustement (AIC et BIC) de chaque distribution aux courbes de Kaplan-Meier sont présentés dans le tableau ci-dessous ainsi que la différence avec le plus petit score pour chaque critère.

Tableau 3 : Qualité d'ajustement statistique des fonctions paramétriques pour la survie globale

Fonctions	AIC	Différence AIC	BIC	Différence BIC
Spline Hazard 1K	5195,9	0,0	5214,9	2,7
Spline Odds 1K	5196,0	0,1	5215,0	2,8
Spline Odds 2K	5197,7	1,8	5221,4	9,2
Spline Hazard 2K	5197,7	1,8	5221,4	9,3
Log-normale	5198,0	2,1	5212,2	0,0
Spline Normale 1K	5199,8	3,9	5218,8	6,6
Gamma généralisée	5200,0	4,1	5218,9	6,7
Spline Normale 2K	5201,0	5,0	5224,6	12,4
Log-logistique	5205,0	9,1	5219,2	7,0
Gompertz	5213,0	17,0	5227,1	14,9
Weibull	5234,3	38,4	5248,5	36,3
Gamma	5238,5	42,6	5252,8	40,6
Exponentielle	5241,0	45,1	5250,5	38,3

Considérant ces deux critères, parmi les fonctions paramétriques standards, la fonction de type log-normale a présenté la meilleure qualité d'ajustement statistique. Parmi les fonctions paramétriques splines, il s'agit des fonctions spline-1 knot hazard et spline-1 knot odds. Le résultat de ces critères a été en adéquation avec la validation visuelle des fonctions.

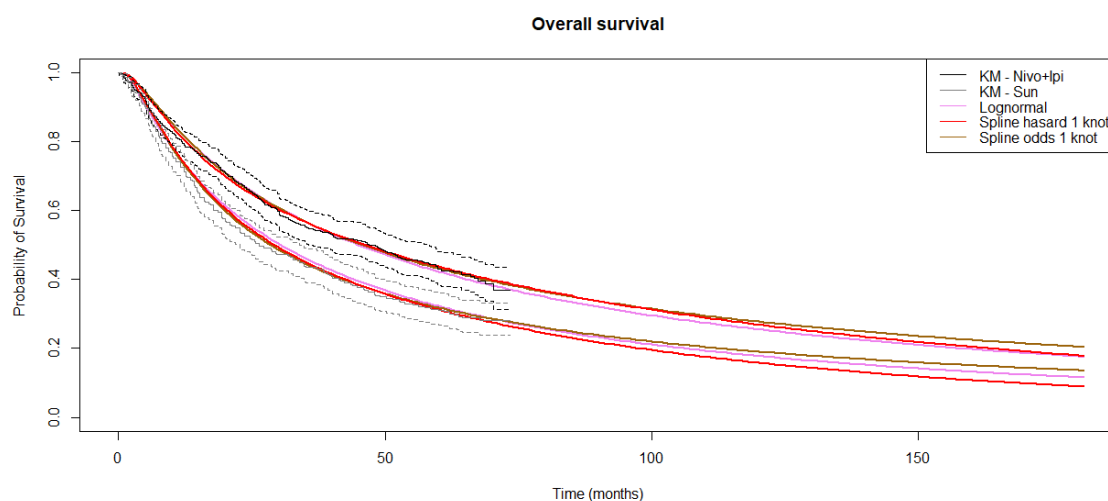


Figure 21 : Fonctions d'extrapolations paramétriques représentant la meilleure qualité d'ajustement – OS (KM = Kaplan Meier ; Sun = Sunitinib ; Nivo+Ipi = nivolumab plus ipilimumab)

Les trois fonctions sélectionnées sont représentées ci-dessus. Leurs fonctions de risques ont été représentées ci-dessous :

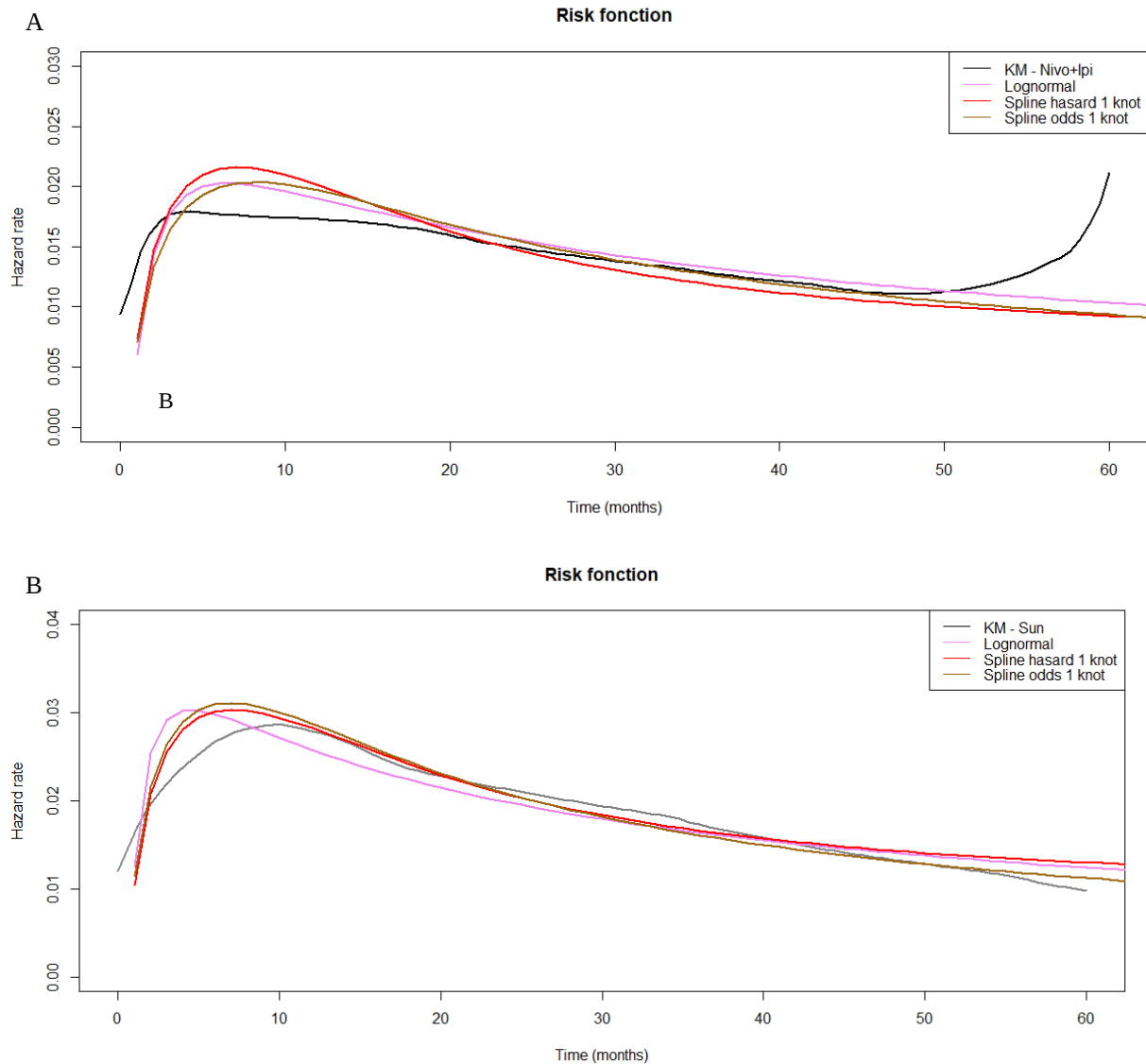


Figure 22 : Fonction de risques des fonctions d'extrapolation (Log-normale, Spline-1 knot hazard, Spline-1 knot odds) et des Kaplan-Meier pour la survie globale ; A- bras Nivo+Ipi ; B- bras Sun (KM = Kaplan Meier ; Sun = Sunitinib ; Nivo+Ipi = nivolumab plus ipilimumab)

Les 3 fonctions d'extrapolation retenues représentaient bien la fonction de risque de la Kaplan-Meier et donc le mécanisme d'action des traitements. Les trois fonctions de risques étaient considérées comme similaires.

D'après le DSU 14 du NICE, la fonction d'extrapolation choisie doit être la même, dans la mesure du possible, entre les deux bras. La fonction d'extrapolation répondant le mieux aux critères de sélection dans les deux bras, c'est-à-dire, ayant la meilleure qualité d'ajustement et la meilleure fonction de risque a été la fonction de type log-normale représenté ci-dessous.

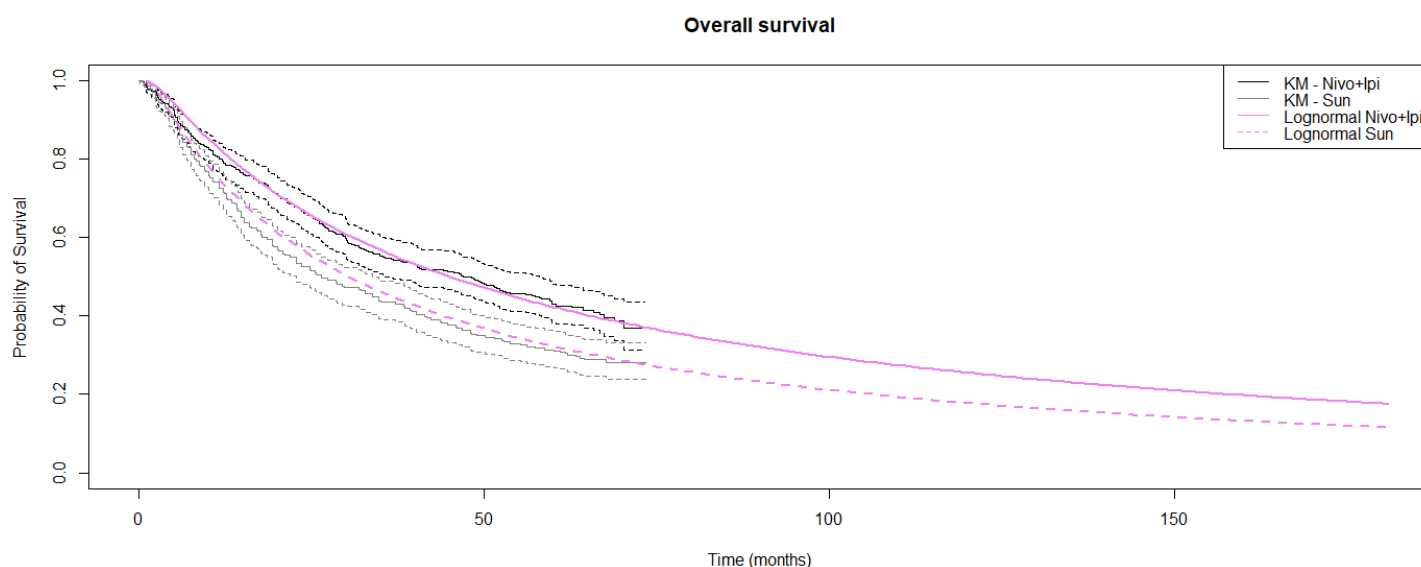


Figure 23 : Analyse de référence pour l'OS – fonction d'extrapolation log-normale (KM = Kaplan Meier ; Sun = Sunitinib ; Nivo+Ipi = nivolumab plus ipilimumab)

La fonction log-normale en modèle dépendant était sélectionnée comme analyse de référence pour la survie globale.

Du fait de la non-proportionnalité des risques observées durant les 12 premiers mois de suivi et malgré le fait que le test de proportionnalité n'ait pas permis de rejeter l'hypothèse de proportionnalité, une analyse de sensibilité a été réalisée en modélisant les fonctions paramétriques de manière indépendantes. Les résultats se trouvent en annexe A. C'est également la fonction log-normale qui était sélectionnée dans cette analyse de sensibilité.

3-2- Sélection des fonctions de survie pour l'extrapolation de la survie sans progression

3-2-1- Courbe de Kaplan-Meier générée grâce à l'algorithme de Guyot

La figure ci-dessous est la courbe de Kaplan-Meier générée à partir des pseudo données patient individuelles résultantes de l'algorithme de Guyot.

Les données permettant de réaliser cette courbe de survie sans progression furent la base de données pour les analyses.

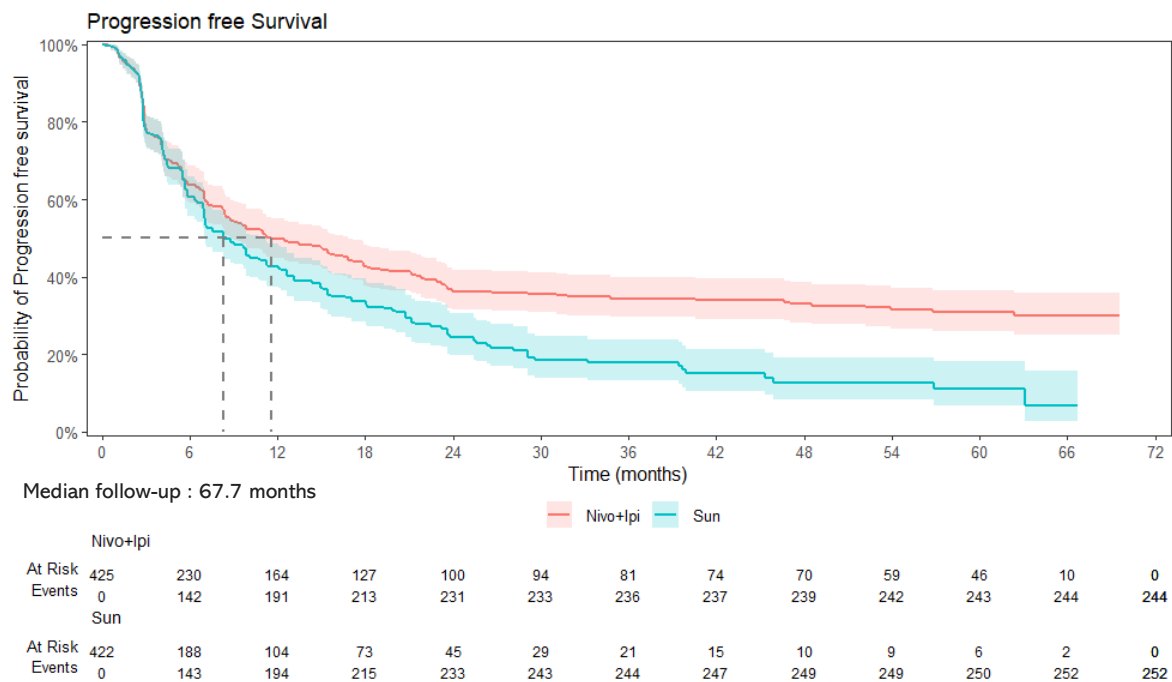
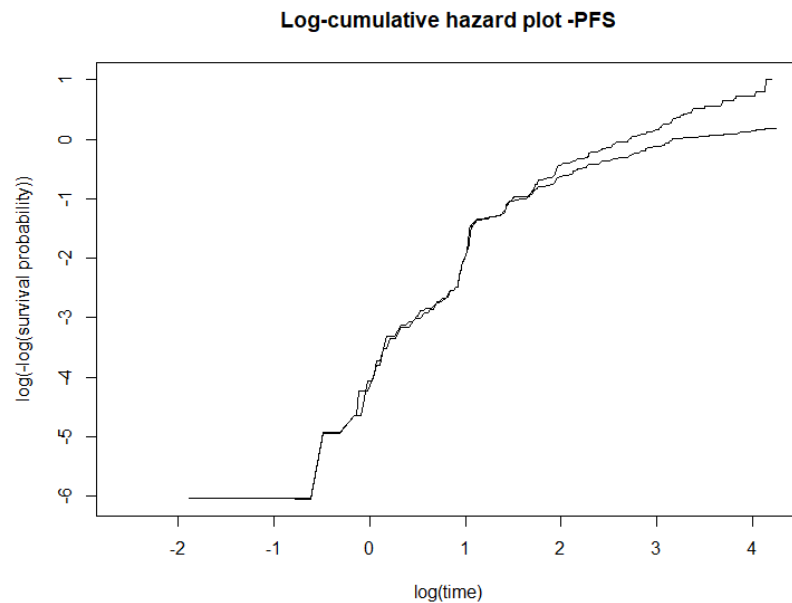


Figure 24 : courbe de Kaplan-Meier digitalisée - Survie sans progression (Nivo+Ipi = nivolumab plus ipilimumab ; Sun = Sunitinib)

3-2-2- Tests de proportionnalité

La figure 8 ci-dessous présente les deux tests de proportionnalité réalisés.

A



Global Schoenfeld Test p: 0.0001793

B

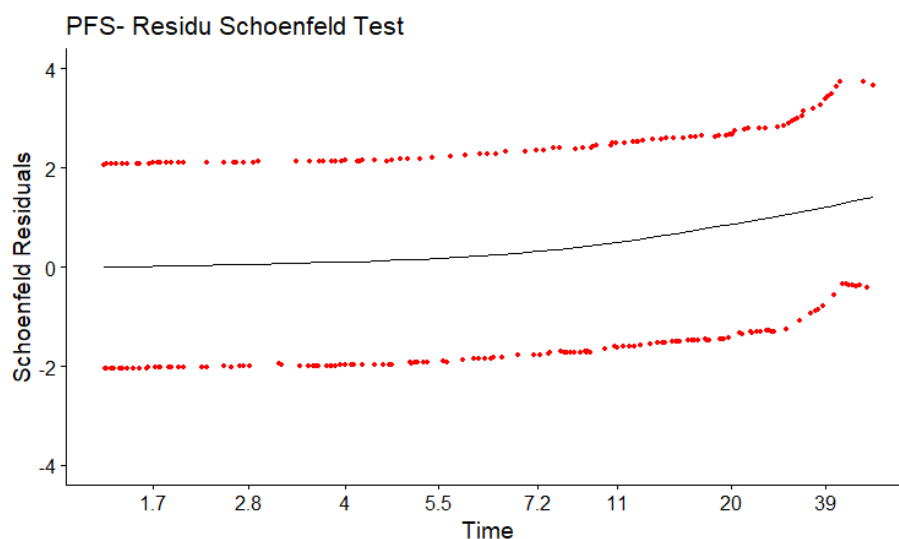


Figure 25 : A- Test du log-cumulative hazard plot ; B- Test des résidus de Schoenfeld – PFS (PFS = Progression Free Survival)

Les résultats de ces deux tests permettaient d'exclure la proportionnalité des risques entre les deux bras. Le test du log-cumulative-hazard plot montrait qu'il n'y a pas proportionnalité des risques entre les courbes. Le test des résidus de Schoenfeld était significatif puisque $p=0,0001793$ ce qui était inférieur à 0,05. H_0 a été rejetée, les risques sont non proportionnels.

Le fait d'être dans le bras sunitinib ou dans le bras Nivo+Ipi influe sur la survenue de l'évènement. Une modélisation dépendante des fonctions d'extrapolation a alors été utilisée.

3-2-3- Sélection de la fonction paramétrique pour la survie sans progression

Pour l'extrapolation de la PFS, les 13 fonctions paramétriques ont été testées.

3-2-3-1- Bras nivolumab plus ipilimumab

Les critères statistiques d'ajustement (AIC et BIC) de chaque distribution aux courbes de Kaplan-Meier sont présentés dans le tableau ci-dessous ainsi que la différence avec le plus petit score pour chaque critère.

Tableau 4 : Qualité d'ajustement statistique des fonctions paramétriques pour la survie sans progression – Bras Nivo+Ipi

Fonction	AIC	Différence AIC	BIC	Différence BIC
Spline Hazard 2K	1952,8	0,0	1969,0	2,7
Spline Odds 2K	1953,3	0,5	1969,5	3,2
Spline Normale 1K	1954,2	1,4	1966,3	0,0
Spline Odds 1K	1956,0	3,2	1968,2	1,9
Spline Hazard 1K	1960,2	7,4	1972,4	6,1
Gamma généralisée	1967,0	14,2	1979,1	12,8
Gompertz	2012,4	59,7	2020,5	54,2
Log-normale	2031,5	78,7	2039,6	73,3
Log-logistique	2049,1	96,3	2057,2	90,9
Weibull	2104,3	151,6	2112,4	146,1
Gamma	2125,3	172,5	2133,4	167,1
Exponentielle	2168,7	215,9	2172,7	206,4

La fonction d'optimisation n'a pas permis la convergence de la Spline-2 knots normal.

Considérant ces deux critères, les fonctions de type spline 1 et 2 knots hazard et spline 1 et 2 knots Odds ont présenté la meilleure qualité d'ajustement statistique. Le résultat de ces critères a été en adéquation avec la validation visuelle des fonctions.

Ces fonctions ainsi que leur fonction des risques sont présentées ci-dessous :

Progression free survival

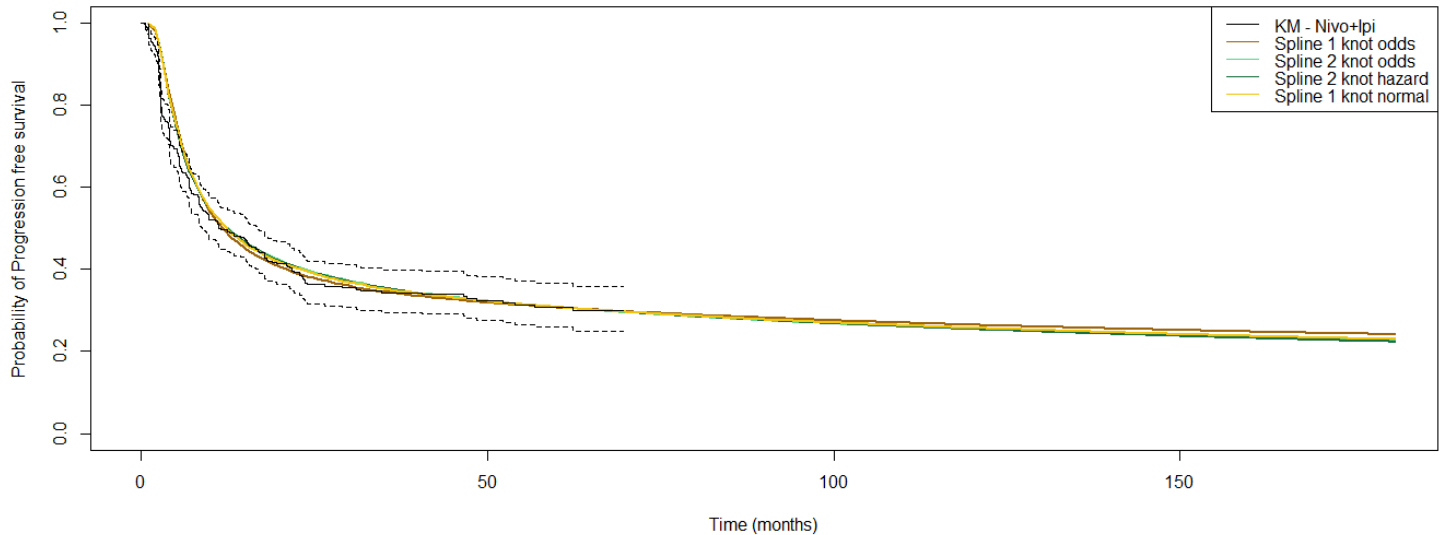


Figure 26 : Fonctions d'extrapolations paramétriques représentant la meilleure qualité d'ajustement – PFS – Bras Nivo+Ipi (KM = Kaplan Meier ; Nivo+Ipi = nivolumab plus ipilimumab)

Risk fonction

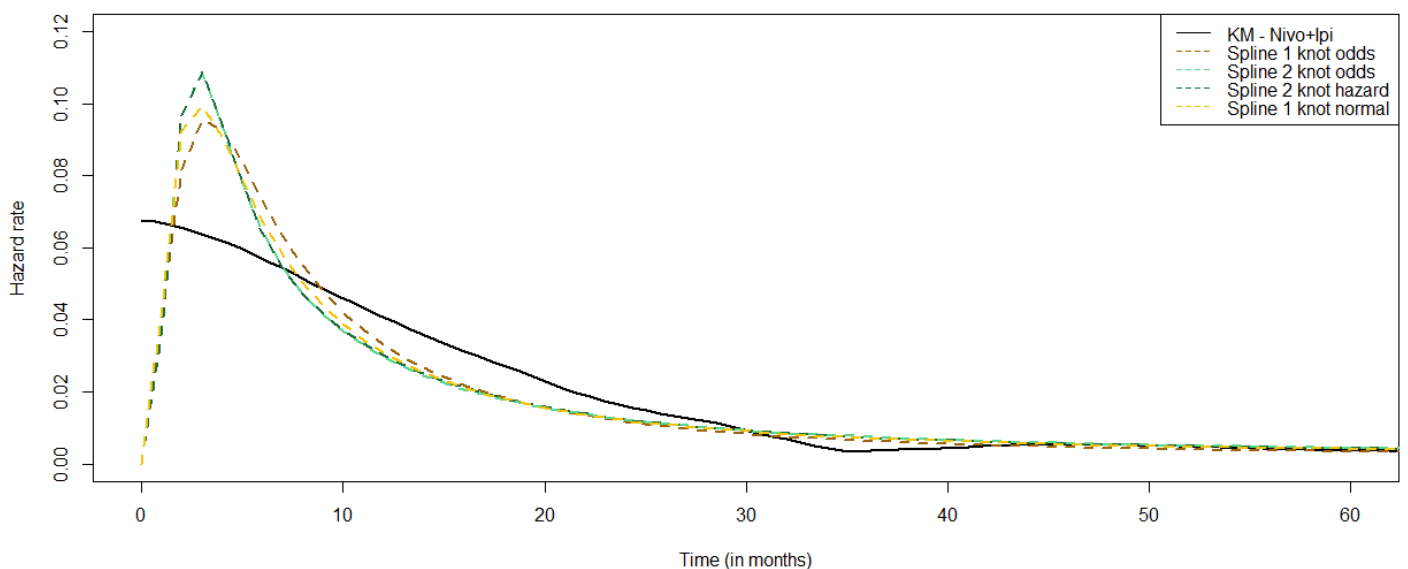


Figure 27 : Fonction de risques des fonctions d'extrapolation paramétriques représentant la meilleure qualité d'ajustement - PFS– Bras Nivo+Ipi (KM = Kaplan Meier ; Nivo+Ipi = nivolumab plus ipilimumab)

Les 4 fonctions d'extrapolation retenues représentaient bien la fonction de risque de la Kaplan-Meier et donc le mécanisme d'action des traitements. Les fonctions de risques étaient considérées comme similaires.

3-2-3-2- Bras sunitinib

Les critères statistiques d'ajustement (AIC et BIC) de chaque distribution aux courbes de Kaplan-Meier sont présentés dans le tableau ci-dessous ainsi que la différence avec le plus petit score pour chaque critère.

Tableau 5 : Qualité d'ajustement statistique des fonctions paramétriques pour la survie sans progression – Bras Sun

Fonction	AIC	Différence AIC	BIC	Différence BIC
Spline Hazard 2K	1862,3	0,0	1878,4	1,9
Spline Odds 2K	1863,3	1,0	1879,5	3,0
Spline Odds 1K	1864,4	2,1	1876,5	0,0
Spline Hazard 1K	1865,1	2,8	1877,2	0,7
Spline Normale 1K	1865,5	3,2	1877,6	1,1
Spline Normale 2K	1866,9	4,6	1883,1	6,6
Gamma généralisée	1869,0	6,7	1881,1	4,6
Log-normale	1874,0	11,8	1882,1	5,6
Log-logistique	1883,6	21,3	1891,7	15,2
Gompertz	1911,1	48,8	1919,2	42,7
Exponentielle	1928,7	66,4	1932,7	56,2
Weibull	1929,4	67,1	1937,5	60,9
Gamma	1930,6	68,4	1938,7	62,2

Considérant ces deux critères, les fonctions de type spline 1 et 2 knots hazard et spline 1 et 2 knots Odds ont présenté la meilleure qualité d'ajustement. Le résultat de ces critères a été en adéquation avec la validation visuelle des fonctions.

Ces fonctions ainsi que leur fonction des risques sont présentées ci-dessous :

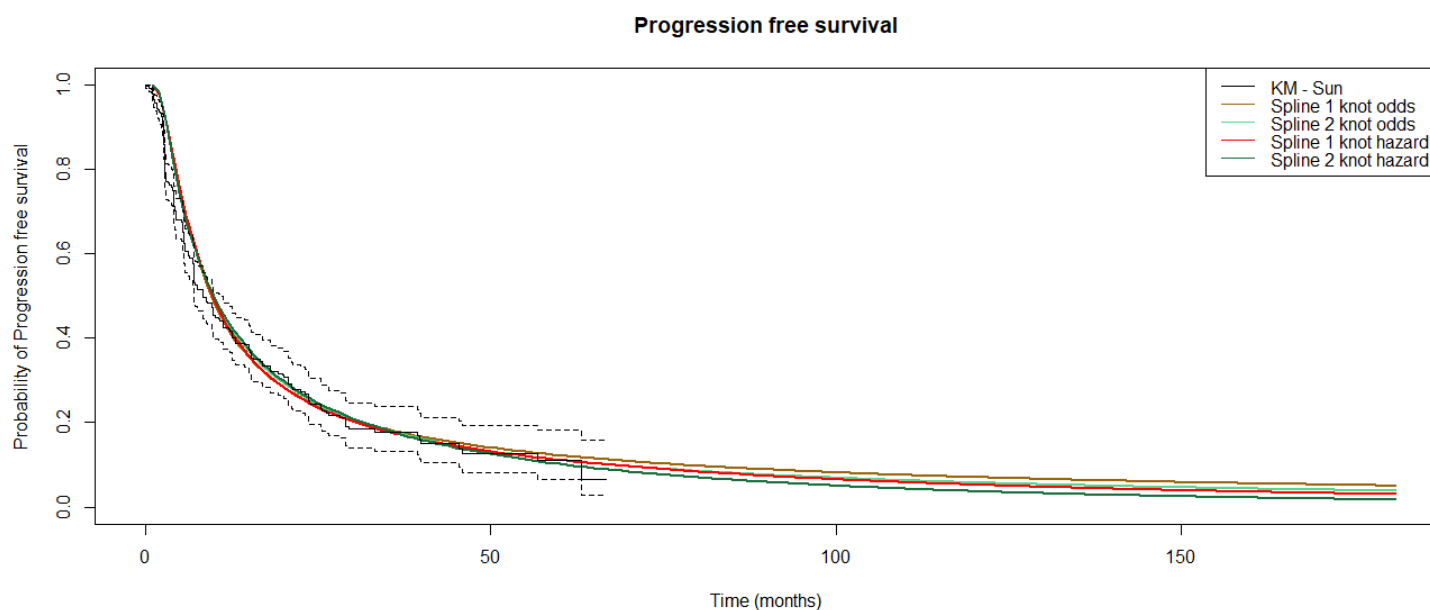


Figure 28 : Fonctions d'extrapolations paramétriques représentant la meilleure qualité d'ajustement - PFS - Bras Sun (KM = Kaplan Meier ; Sun = Sunitinib)

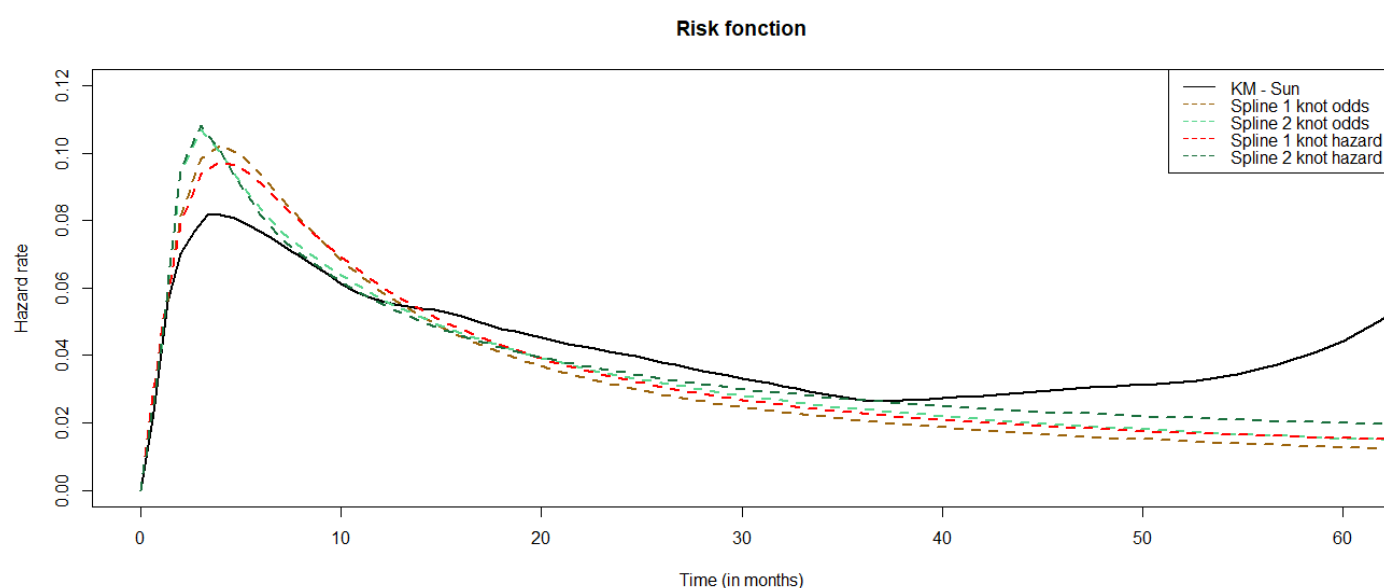


Figure 29 : Fonction de risques des fonctions d'extrapolation paramétriques représentant la meilleure qualité d'ajustement - PFS - Bras Sun (KM = Kaplan Meier ; Sun = Sunitinib)

Les 4 fonctions d'extrapolations retenues représentent bien la fonction de risque de la Kaplan-Meier et donc le mécanisme d'action des traitements. Les fonctions de risques sont considérées comme similaires.

La fonction d'extrapolation choisie devant être similaire dans la mesure du possible entre les deux bras, la fonction d'extrapolation paramétrique répondant le mieux aux critères de sélection est la fonction spline-2 knots hazard. Elle a été sélectionnée comme analyse de référence pour la survie sans progression et est présentée ci-dessous.

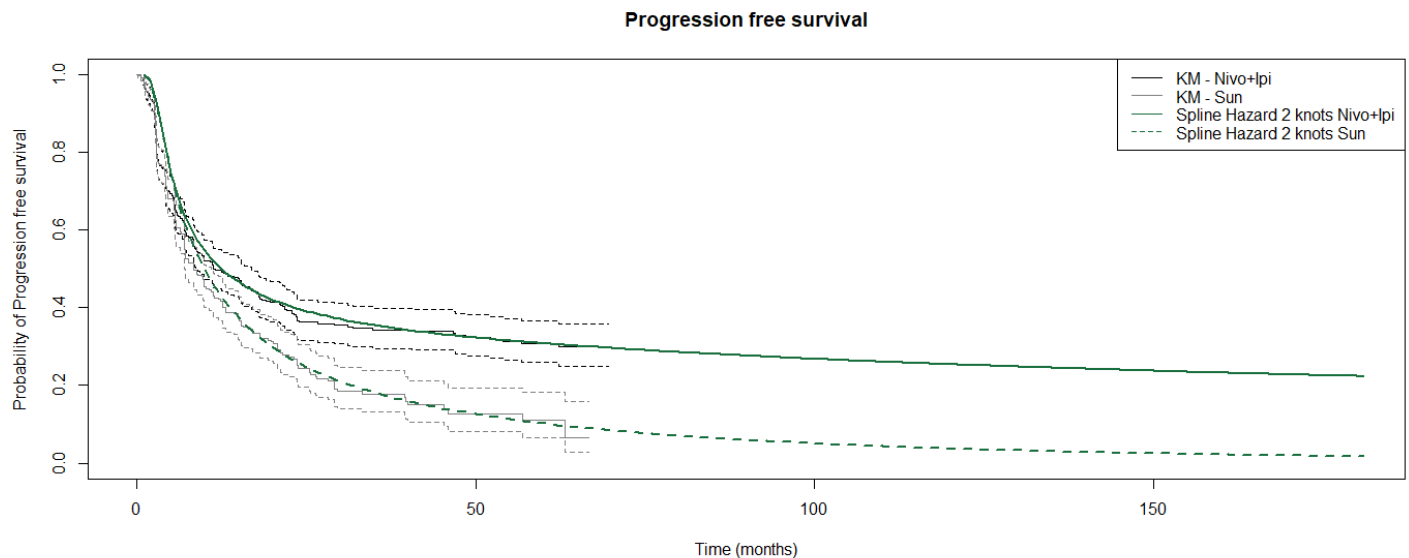


Figure 30 : Analyse de référence pour la PFS – fonction d'extrapolation spline hazard 2 knots (KM = Kaplan Meier ; Sun = Sunitinib ; Nivo+Ipi = nivolumab plus ipilimumab)

3-3- Validation clinique des fonctions sélectionnées

La première condition de la validité clinique est validée puisque les estimations de survie à long terme sont bien inférieures à celle de la population générale.

La figure ci-dessous présentent l'OS et la PFS du bras Nivo+Ipi.

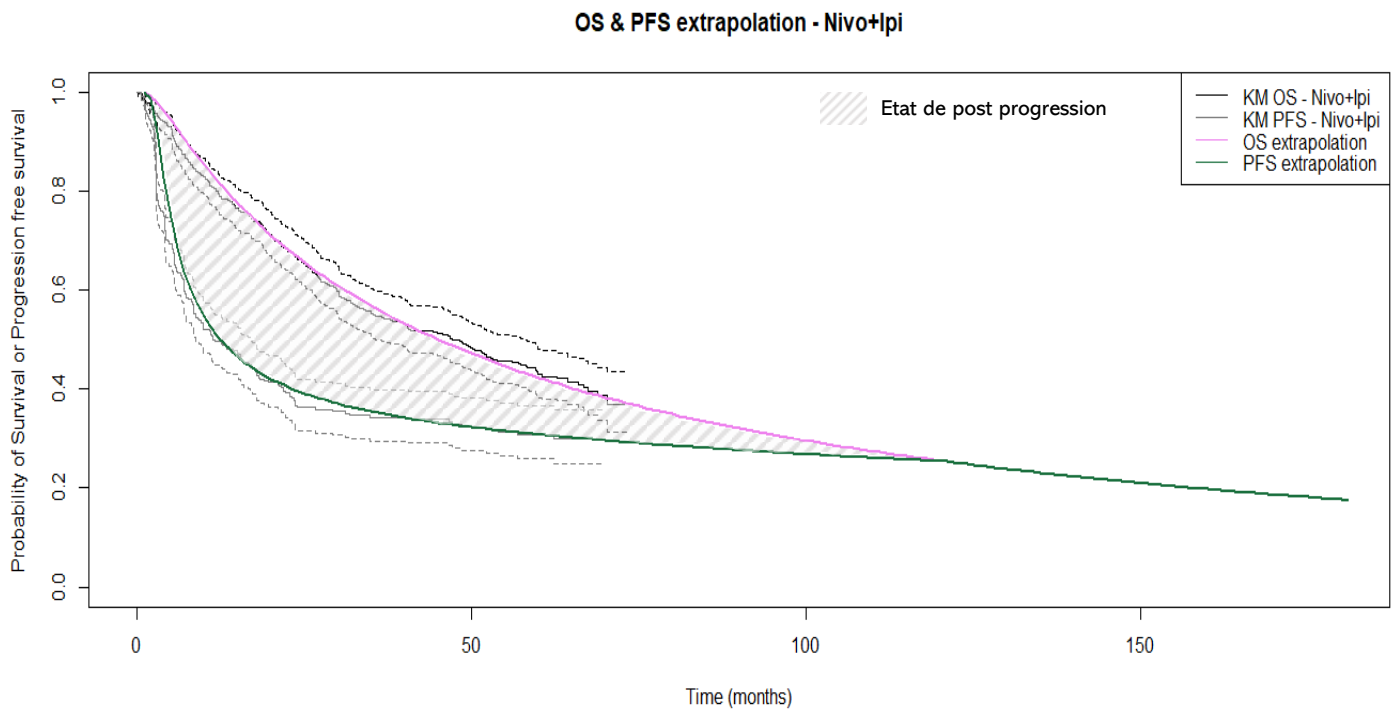


Figure 31 : Extrapolation de l'OS (Log-normale) et de la PFS (splin e-2knots hazard) tronquée pour le bras de traitement nivolumab plus ipilimumab (KM = Kaplan Meier ; OS = Overall Survival ; PFS = Progression Free Survival ; Nivo+Ipi = nivolumab plus ipilimumab)

La modélisation de la PFS du bras nivolumab plus ipilimumab ne représentait pas un taux d'événements survenant chez 100% des patients en un temps raisonnable et semblait trop optimiste. Elle a donc été tronquée avec les données modélisées de l'OS afin d'avoir un taux de progression ou de décès raisonnable et de valider la plausibilité clinique. Les courbes de survie globale et de survie sans progression se rejoignent pour le bras Nivo+Ipi. Peu de patients sont dans l'état de post-progression (ici hachuré), en effet il y a peu d'alternatives thérapeutiques récentes disponibles en deuxième ligne chez les patients traités par une association d'immunothérapie (45).

La figure ci-dessous présentent l'OS et la PFS du bras Sun.

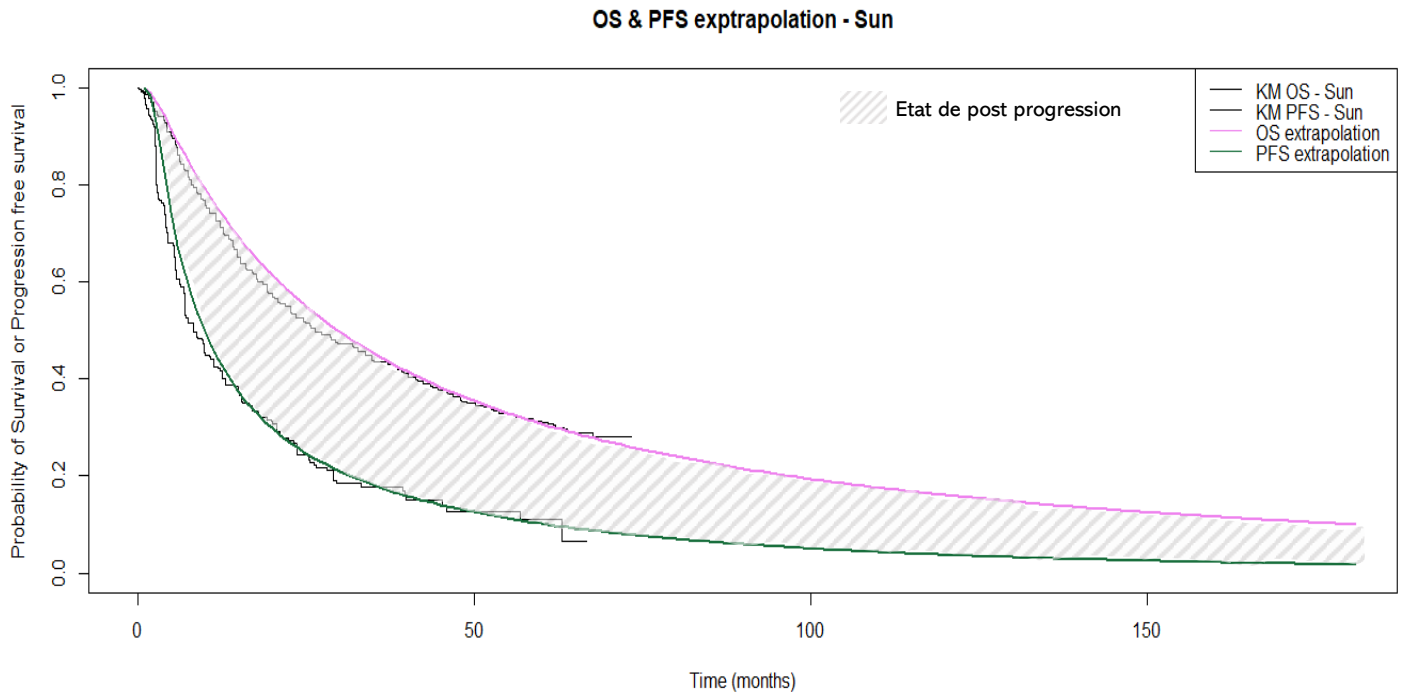


Figure 32 : Extrapolation de l'OS (Log-normale) et de la PFS (spline-2knots hazard) pour le bras de traitement sunitinib (KM = Kaplan Meier ; OS = Overall Survival ; PFS = Progression Free Survival ; Sun = Sunitinib)

Les données de survie globale et de survie sans progression du bras de traitement sunitinib modélisées semblent valides cliniquement. Beaucoup de patients sont en post-progression (ici hachuré). Lorsque les patients sont traités par le sunitinib en première ligne et qu'ils progressent, ils sont ensuite majoritairement traités par nivolumab en deuxième ligne, ce traitement innovant permet de diminuer le taux de décès en post-progression.

3-4- Comparaison des estimations de survie à long terme

3-4-1- Comparaison de données de survie globale

La figure ci-dessous présente les courbes d'OS des deux bras de traitement pour les modélisations avec les données à 30 mois de suivi médian et à 5 ans de suivi minimum des patients.

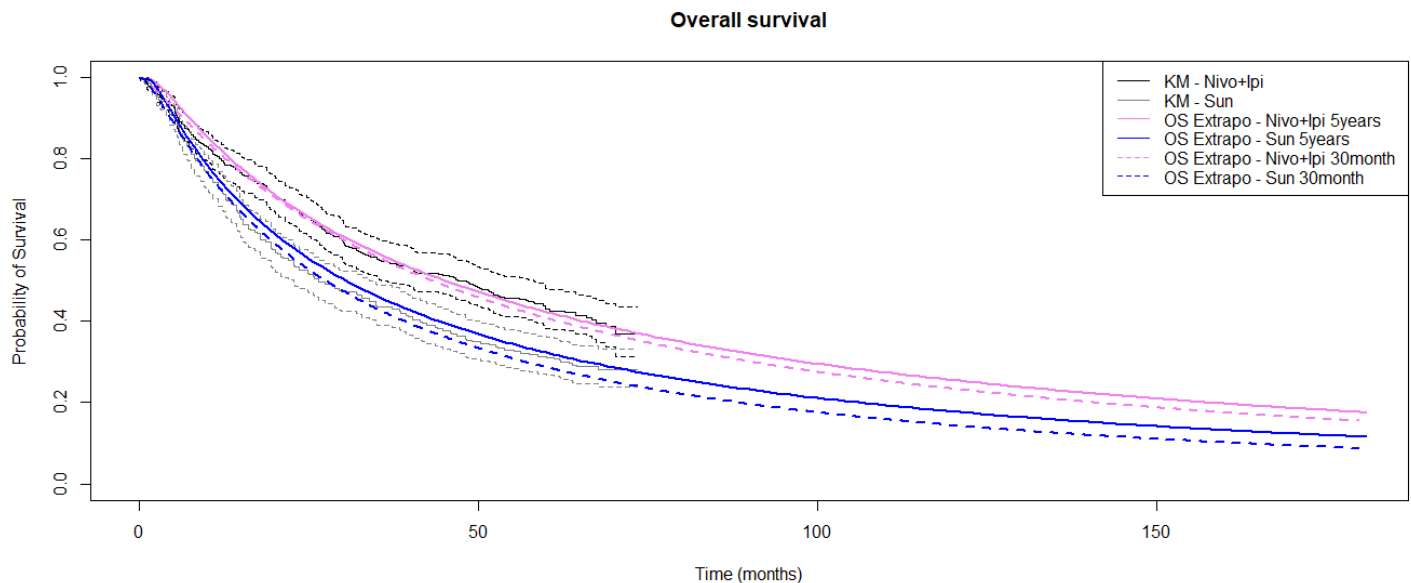


Figure 33 : Extrapolation des données de survie avec un suivi des patients à 30 mois et un suivi des patients à 5 ans – Survie globale (KM = Kaplan Meier ; OS = Overall Survival ; Sun = Sunitinib ; Nivo+Ipi = nivolumab plus ipilimumab ; Extrapo = extrapolation)

Les données de survie globale ne sous-estimaient que très peu la survie des patients à long terme. Les taux de survie étaient sous-estimés dans le modèle de 2019 avec un maximum de 1,01% du taux de survie dans le bras Nivo+Ipi à 36 mois et de 4,98% du taux de survie dans le bras Sun à 110 mois. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6 : Différence de taux de survie globale entre les extrapolations des données ayant un suivi médian de 30 mois et les extrapolations des données ayant un suivi minimum à 5 ans.

Temps (mois)	dOS Nivo+Ipi (%)	dOS Sun (%)
36	1,01	-1,31
60	-0,21	-2,63
110	0,33	-4,98
180	-0,50	-4,69

Pour la survie globale des patients traités par nivolumab plus ipilimumab, le RMST pour l'extrapolation des données de survie avec 30 mois de suivi médian des patients était de 68,04 mois. Pour l'extrapolation des données de survie avec un suivi médian de 67,7 mois des patients, le RMST était de 70,42 mois. Le modèle avec les données de survie moins matures sous estimait de 2,38 mois en moyenne la survie des patients sur 15 ans.

Pour la survie globale des patients traités par sunitinib, les RMST étaient de 50,79 avec les données de survie moins mature et de 55,58 mois avec les données de survie plus mature. Le modèle avec les données de survie moins matures sous estimait de 4,79 mois en moyenne la survie des patients sur 15 ans. Ces résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7 : Différence d'aire sous la courbe (AUC) des extrapolations de survie pour les temps de suivi à 30 mois et à 5ans (chiffres arrondis) – Survie globale analyse de référence

Nivo+Ipi			
AUC suivi=5ans	AUC suivi=30mois	dAUC absolue	dAUC relative
70,42	68,04	-2,38	-0,03

Sun			
AUC suivi=5ans	AUC suivi=30mois	dAUC absolue	dAUC relative
55,58	50,79	-4,79	-0,09

Pour l'analyse de sensibilité considérant des risques non proportionnels entre les deux bras et utilisant des fonctions indépendantes, le modèle avec les données de survie à 30 mois de suivi médian sous-estimait de 4,81 mois en moyenne la survie des patients dans le bras Nivo+Ipi et de 2,52 mois en moyenne la survie des patients dans le bras Sun sur 15 ans. La différence de RMST est donc limitée par rapport à l'analyse de référence (tableau ci-dessous).

Tableau 8 : Différence d'aire sous la courbe (AUC) des extrapolations de survie pour les temps de suivi à 30 mois et à 5ans (chiffres arrondis) – Survie globale analyse de sensibilité

Nivo+Ipi			
AUC suivi=5ans	AUC suivi=30mois	dAUC absolue	dAUC relative
72,85	68,04	-4,81	-0,07

Sun			
AUC suivi=5ans	AUC suivi=30mois	dAUC absolue	dAUC relative
53,31	50,79	-2,52	-0,05

En 2019, les fonctions modélisées ont conduit à une légère sous-estimation de la survie globale des patients.

3-4-2- Comparaison des données de survie sans progression

La figure ci-dessous présente les courbes de PFS des deux bras de traitement pour les modélisations avec les données à 30 mois et à 67,7 mois de suivi médian des patients.

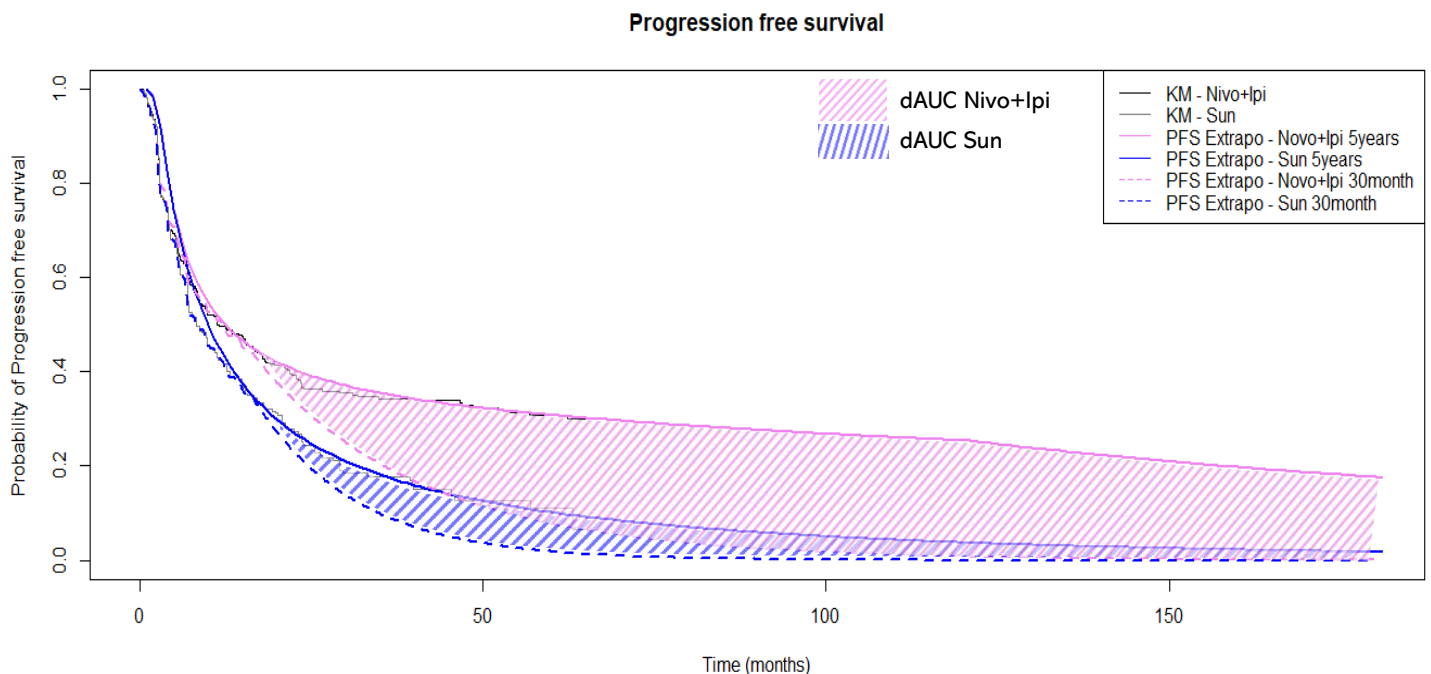


Figure 34 : Extrapolation des données de survie avec un suivi des patients à 30 mois et un suivi des patients à 5 ans – Survie sans progression (KM = Kaplan Meier ; PFS = Progression Free Survival ; Sun = Sunitinib ; Nivo+Ipi = nivolumab plus ipilimumab ; Extrapo = extrapolation ; dAUC = différence d'aire sous la courbe)

Pour la survie sans progression des patients traités par nivolumab plus ipilimumab, le RMST pour l'extrapolation des données de survie avec un suivi médian à 30 mois des patients était de 21,46 mois. Pour l'extrapolation des données de survie avec un suivi médian de 67,7 mois des patients, le RMST était de 55,03 mois. Le modèle avec les données de survie moins matures sous estimait de 33,58 mois en moyenne la survie sans progression des patients sur 15 ans. Cette sous-estimation est représentée par les hachures roses sur la figure ci-dessus.

Pour la survie sans progression des patients traités par sunitinib, les RMST étaient respectivement de 14,70 et de 22,63 mois. Le modèle avec les données de survie moins matures sous estimait de 7,94 mois en moyenne la survie sans progression des patients sur 15 ans. Cette sous-estimation est représentée par les hachures bleues sur la figure ci-dessus.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9 : Différence d'aire sous la courbe (AUC) des extrapolations de survie pour les temps de suivi à 30 mois et à 5ans (chiffres arrondis) – Survie sans progression

Nivo+Ipi			
AUC suivi=5ans	AUC suivi=30mois	dAUC absolue	dAUC relative
55,03	21,46	-33,58	-1,57

Sun			
AUC suivi=5ans	AUC suivi=30mois	dAUC absolue	dAUC relative
22,64	14,70	-7,94	-0,54

Les données de survie sans progression étaient sous-estimées dans le modèle de 2019 avec un maximum de 26,18% du taux de survie dans le bras Nivo+Ipi et de 9,13% du taux de survie dans le bras Sun à 60 mois. Ces résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 10 : Différence de taux de survie sans progression entre les extrapolations des données ayant un suivi médian de 30 mois et les extrapolations des données ayant un suivi minimum à 5 ans.

Temps (mois)	dPFS Nivo+Ipi (%)	dPFS Sun (%)
36	-18,09	-8,38
60	-26,18	-9,13
110	-26,04	-4,76
180	-19,34	-2,75

En 2019, les fonctions modélisées ont conduit à une sous-estimation marquée de la survie sans progression des patients.

3-5- Comparaison du RDCR

L'analyse de référence pour la comparaison du RDCR est celle prenant comme comparateur le sunitinib uniquement avec une règle d'arrêt de traitement définie à maximum 24 mois pour l'association nivolumab plus ipilimumab. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 11 : Résultats d'efficience (chiffres arrondis) – durée de traitement de 24 mois pour nivolumab plus ipilimumab

	Traitements	Coûts	Années de vie gagnées	QALY	RDCR – analyse coût/efficacité	RDCR – analyse coût/utilité
Modèle 2019	Sun	110 162 €	3,59	2,51		
	Nivo+Ipi	162 385 €	4,91	3,44	39 804 €	56 403 €
	Delta	52 223€	1,31	0,93		
Modèle 2023	Sun	135 875 €	3,90	2,76		
	Nivo+Ipi	159 588 €	5,04	3,67	20 716 €	26 080 €
	Delta	23 713€	1,14	0,91		

Les résultats montrent que le coût total de prise en charge par le sunitinib était sous-estimé dans le modèle 2019 versus 2023. En effet, les patients ont été traités plus longtemps parce qu'ils ont passé plus de temps dans l'état pré-progression que ce qui avait été estimé dans le modèle de 2019 et que la durée de traitement pour sunitinib est jusqu'à progression de la maladie. Cela

explique également principalement la sous-estimation du nombre de QALYs puisque l'utilité est supérieure dans l'état de pré-progression par rapport à l'état de post-progression.

Pour le bras Nivo+Ipi, la différence de coût total de prise en charge était limitée et d'environ 2 800€ entre le modèle de 2019 et celui de 2023. Ce faible différentiel est dû au fait qu'était connu, dans le modèle de 2019 à partir des données disponibles, l'état dans lequel étaient les patients à 24 mois (date maximale d'arrêt de traitement). Le nombre de QALYs augmente également dans ce bras, majoritairement parce que la survie sans progression avait été sous-estimée dans le modèle de 2019.

Le RDCR du modèle de 2019 était de 56 403€/QALY tandis qu'il est de 26 080€/QALY avec les données de survie plus matures.

Le ratio différentiel coût résultat dans le dossier d'efficience de 2019 était donc surestimé de 30 322€/QALY soit de +116% par rapport au RDCR du modèle avec les données actualisées. Cela s'explique par un delta des coûts totaux de prise en charge par Nivo+Ipi versus Sun qui avait été surestimé dans le modèle 2019 pour un delta du nombre de QALY similaire entre les deux modèles.

Les résultats des analyses en scénario sont présentés ci-dessous.

Tableau 12 : Analyse en scénario des choix et hypothèses de modélisation ; A- pour une durée de traitement définie à 36 mois ; B- pour une durée de traitement définie jusqu'à progression ; C- pour l'extrapolation de l'OS des données plus mature avec le modèle Log-normale indépendant pour une durée de traitement défini à 24 mois

A	Traitements	Coûts	Années de vie gagnées	QALY	RDCR – analyse coût/efficacité	RDCR – analyse coût/utilité
Modèle 2019	Sun	110 162 €	3,59	2,51		
	Nivo+Ipi	177 694 €	4,91	3,44	51 473 €	72 980 €
	Delta	67 532 €	1,31	0,93		
Modèle 2023	Sun	135 875 €	3,90	2,76		
	Nivo+Ipi	183 651 €	5,04	3,67	41 737 €	52 595 €
	Delta	47 776 €	1,14	0,91		

B	Traitements	Coûts	Années de vie gagnées	QALY	RDCR – analyse coût/efficacité	RDCR – analyse coût/utilité
Modèle 2019	Sun	110 162 €	3,59	2,51		
	Nivo+Ipi	194 005 €	4,91	3,44	63 905 €	90 663 €
	Delta	83 843 €	1,31	0,92		
Modèle 2023	Sun	135 875 €	3,90	2,76		
	Nivo+Ipi	358 506 €	5,04	3,66	194 491 €	246 756 €
	Delta	222 631 €	1,14	0,90		

C	Traitements	Coûts	Années de vie gagnées	QALY	RDCR – analyse coût/efficacité	RDCR – analyse coût/utilité
Modèle 2019	Sun	110 162 €	3,59	2,51		
	Nivo+Ipi	162 385 €	4,91	3,44	39 804 €	56 403 €
	Delta	52 222 €	1,31	0,93		
Modèle 2023	Sun	135 015 €	3,75	2,66		
	Nivo+Ipi	159 420 €	4,97	3,63	19 919 €	25 333 €
	Delta	24 405 €	1,23	0,96		

Les tableaux 12-A et 12-B permettent de comprendre l'impact de la durée de traitement sur le RDCR. En effet, le prix d'acquisition et le coût d'administration du traitement représentent les postes de coûts les plus importants. Lorsque la règle d'arrêt de traitement est fixée à maximum 36 mois ou jusqu'à progression, le coût de prise en charge globale par Nivo+Ipi augmente et ce d'autant plus dans le modèle de 2023 puisque la survie sans progression des patients est plus élevée de 33,6 mois en moyenne sur 15 ans par rapport à 2019. Les patients sont donc traités plus longtemps.

Le tableau 13 ci-dessous permet d'analyser l'impact de ces durées de traitement et notamment de l'augmentation du coût total de prise en charge dans le bras de traitement Nivo+Ipi sur le RDCR. Si les patients avaient été traités jusqu'à progression dans le bras Nivo+Ipi, le RDCR serait augmenté de 60% dans le modèle de 2019 et de 845% dans le modèle de 2023 par rapport à l'analyse de référence. Le RDCR aurait alors été sous-estimé de 156 093€ en 2019.

Tableau 13 : Impact des choix et hypothèses de modélisation par rapport à l'analyse de référence

Hypothèse/Choix méthodologiques testés	RDCR (€/QALY) vs sunitinib (variation par rapport à l'analyse de référence)		Delta RDCR (€/QALY)
	Modèle 2019 : Référence = 56 403	Modèle 2023 : Référence = 26 080	
Durée de traitement			
- 36 mois	72 980 € (+29%)	52 595 € (+101%)	20 385 €
- Jusqu'à progression	90 663 € (+60%)	246 756 € (+845%)	-156 093 €
Extrapolation de l'OS : Log-normale avec des modèles indépendants pour les données 2023	56 403 €	25 333 € (-3%)	31 070 €

Le tableau 12-C permet d'analyser l'impact du choix d'une modélisation indépendante des extrapolations de l'OS. La différence de coût total de prise en charge est de 860€ pour le bras Sun et de 168€ dans le bras Nivo+Ipi. La différence de QALY est de 0,1 pour le bras Sun et de 0,04 dans le bras Nivo+Ipi. Le delta du RDCR entre les deux choix de modélisation de l'OS est de 3% (tableau 13). Le choix d'une modélisation dépendante ou indépendante pour l'extrapolation de l'OS a donc un impact négligeable sur le RDCR.

4- Discussion

4-1- Impact de la maturité des données cliniques dans cet exemple

L'objectif de cette étude était d'analyser l'impact de la maturité des données cliniques de la Checkmate-214 sur les extrapolations et les estimations de la survie à long terme des patients ayant un ccCCR, ainsi que sur l'efficacité de l'association nivolumab plus ipilimumab.

Dans cette étude, une modification de l'estimation à long terme de la survie globale et de la survie sans progression a été constatée avec des données d'essais cliniques plus matures. Le RMST de l'OS a été sous-estimé pour les bras nivolumab plus ipilimumab et sunitinib, respectivement de 2,38 et 4,79 mois en moyenne sur 15 ans. Pour la survie sans progression, la sous-estimation a été plus importante et respectivement de 33,58 et 7,94 mois en moyenne sur 15 ans. La maturité des données cliniques a également un impact sur l'estimation du RDCR. En effet, le RDCR a été surestimé en 2019 de 30 322€/QALY avec une durée de traitement définie à maximum 24 mois pour le bras Nivo+Ipi.

Ces différences dans les estimations ont été observées malgré l'utilisation de la même méthodologie pour la sélection des fonctions de survie. Dans le dossier soumis à la HAS en 2019 et pour l'analyse réalisée dans le cadre de cette étude, le document d'appui technique du NICE (49) a été utilisé pour le choix des fonctions d'extrapolation, les recommandations sur l'extrapolation des données de survie des autorités sanitaires françaises étant limitées (9). Cependant, les approches de modélisation choisies ont été différentes.

Pour la survie globale, la différence entre les modélisations a résulté du choix de l'utilisation d'un modèle dépendant entre les deux bras pour les extrapolations avec les données matures versus un modèle indépendant retenu en 2019. En effet, du fait du mécanisme d'action des ICI, des risques instantanés de décès similaires entre les deux bras ont été observés lors des trois premiers mois de suivi (temps d'action du traitement sur les lymphocytes de l'organisme), alors qu'une non-proportionnalité des risques instantanés de décès, associée à une efficacité prolongée de l'immunothérapie chez les patients répondeurs au traitement, est ensuite observée. Après les 12 premiers mois de suivi, une proportion élevée de patients a changé de ligne de

traitement : 39% du bras Nivo+Ipi et 54% du bras Sun. Les patients traités par sunitinib ne répondant pas au traitement ont ensuite été traités, le plus fréquemment, par immunothérapie ; les patients traités dans le bras Nivo+Ipi ont ensuite été traités majoritairement par TKI (43). Les risques instantanés de décès sont alors devenus proportionnels entre les deux bras mais cela n'était pas observable lors de l'évaluation en 2019 et l'utilisation des données avec 30 mois de suivi médian des patients. Une modélisation indépendante avait alors été choisie.

La modélisation n'a en revanche pas différé pour la survie globale dans le choix de la fonction paramétrique, la distribution log-normale a été sélectionnée dans les deux analyses et la sous-estimation de la survie des patients était faible. D'après une étude de Juban et al. réalisée sur 13 dossiers déposés à la CEESP jusqu'au 31 mai 2022, la fonction log-normale serait celle qui estime le mieux la survie à long terme des patients traités par immunothérapie dans différentes indications (61).

En revanche, les modélisations ont différé dans le choix des fonctions paramétriques retenues pour la survie sans progression. Les courbes de survie sans progression moins matures ne présentaient pas de plateau en fin de courbe, une distribution standard a donc été utilisée en 2019 avec la fonction exponentielle (grâce à un modèle *piecewise* en utilisant la KM jusqu'à 17 mois puis la fonction. Les *piecewise* sont des modélisations par morceaux, pour chaque morceau la fonction mathématique est différente (62)). Avec un suivi médian de 67,7 mois des patients dans la CheckMate-214, un plateau est observé à environ 30 mois. Avec des données de survie plus matures, il a été possible d'identifier un bénéfice à long terme. Le traitement nivolumab plus ipilimumab a ainsi permis que la maladie des patients répondeurs ne progresse plus. Le choix de la fonction d'extrapolation s'est donc porté sur une fonction plus flexible, l'extrapolation paramétrique *spline-2 knots* hazard. L'utilisation de la fonction exponentielle en 2019 avait ainsi conduit à une sous-estimation marquée du RMST.

Ce travail met ainsi en évidence que les choix relatifs aux fonctions d'extrapolation peuvent varier en fonction de la maturité des données. L'objectif de la multiplicité des fonctions d'extrapolation est de refléter de manière appropriée la fonction de risque de la courbe de Kaplan-Meier. Les données à 67,7 mois, ayant mis en exergue un effet plateau non observé en 2019, ont nécessité d'utiliser une fonction flexible permettant de représenter la fonction de

risque complexe des immunothérapies en raison de réponses retardées potentielles au traitement et de l'existence de survivants à long terme (63).

Dans cette analyse, l'impact sur les résultats du modèle médico-économique a également été étudié. La mise à jour du modèle médico-économique avec les données de survie plus matures a modifié l'estimation du RDCR. En effet, comme décrit ci-dessus, l'observation limitée du bénéfice clinique de l'immunothérapie avait conduit à une sous-estimation de la survie à long terme des patients et notamment de la survie sans progression lors du dépôt du dossier d'efficience en 2019. Le nombre de QALYs a été alors sous-estimé ainsi que les coûts totaux de prise en charge globale des patients pour chaque traitement ce qui a modifié l'estimation du RDCR. Cet exemple a montré que la maturité des données peut, avoir un impact sur l'estimation de la survie à long terme des patients ainsi que sur le RDCR.

En plus de l'estimation de la survie à long terme, il a été nécessaire de s'intéresser aux temps d'arrêt de traitement des patients dans l'essai clinique afin d'estimer au mieux les coûts totaux de prise en charge des traitements. Cela a conduit au choix de définir dans l'analyse de référence la règle d'arrêt de traitement à maximum 24 mois, des analyses de sensibilités ont tout de même été réalisées.

Les résultats de cette étude peuvent être mis en regard de publications ayant des questions de recherche similaires.

Un des problèmes identifiés dans les évaluations médico-économiques est l'extrapolation de la survie à partir de données cliniques immatures. La sélection de la méthode d'extrapolation la plus appropriée pour l'évaluation des technologies de la santé est basée sur des données d'essais cliniques avec un suivi limité, elle a donc une certaine probabilité de ne pas être optimale. Cela demande d'ailleurs que des justifications et des études de sensibilité soient réalisées. L'appréciation et le choix de ces fonctions d'extrapolation sont fondés sur des critères probabilistes et statistiques. Les estimations de survie résultantes de ces fonctions peuvent donc être peu fiables.

En effet, une étude menée par Grumberg et al. indique qu'au-delà de la maturité des données, les fonctions d'extrapolation sélectionnées dans les rapports d'évaluation médico-économique français sous-estiment systématiquement la survie à plus long terme des patients traités par ICI,

parfois de manière marquée (64). Pour les immunothérapies, les fonctions de modélisation standards ne semblent donc pas être appropriées. Une autre étude souligne l'importance d'envisager des approches de modélisations flexibles telles que les *mixture cure models* pour une association d'inhibiteurs de point de contrôle immunitaire qui a le potentiel de fournir une survie durable pour les patients et qui est supposée entraîner une hétérogénéité de la survie dans la population de patients (65). Les *mixture cure models* supposent qu'une proportion de la population de patients traités est guérie ou répondeur à long terme. L'autre partie de cette population va décéder et/ou progresser plus rapidement. Une fonction de survie différente est appliquée à ces deux groupes. La courbe de survie résultante est une moyenne pondérée, en fonction de la proportion de patients dans chaque groupe, des taux de mortalité des deux groupes (66). Une troisième étude de Klijn et al. a réalisé, pour différents gels de base d'une étude clinique sur une immunothérapie, différents types de modélisation. L'étude permet également de conclure que toutes les méthodes d'extrapolation, à l'exception des *mixture cure models*, ont sous-estimé la survie globale des patients dans les premiers gels de base.

Ces fonctions semblent pouvoir modéliser des mécanismes d'action de traitement ayant un bénéfice à long terme, mais elles semblent peu utilisées dans les avis économiques émis par la CEESP. En effet, ces fonctions sont complexes et ne peuvent être appliqués que lorsque des courbes de survie matures sont disponibles. C'est par ailleurs ce qui a été rapporté dans une étude ayant pour objectif d'explorer les variétés des modélisations utilisées pour extrapoler des données immatures d'OS dans les dossiers médico-économiques évalués par le NICE entre avril 2018 et avril 2023. Sur 56 soumissions qui prétendaient avoir des données immatures d'OS en oncologie, seulement 8,9% ont utilisé les *mixture cure models* comme méthode d'extrapolation et 40% d'entre elles ont reçu des critiques par l'*external assessment group* ou l'*evidence research group* du NICE pour l'utilisation de tels modèles sur des données immatures (67). D'après ces études, le manque de maturité des données ne semble pas permettre une modélisation permettant une bonne estimation de la survie à long terme des patients pour ce type de traitement.

Les études précédemment citées montrent l'impact que peut avoir la maturité des données et de leur extrapolation sur les estimations de la survie des patients à long terme mais elles n'analysent pas l'impact final sur le modèle médico-économique. C'est pourtant le résultat du

modèle (RDCR) qui est l'information clé de l'évaluation pour connaître l'efficacité du traitement.

Dans l'exemple étudié, l'impact sur le RDCR a été analysé. Une maturité plus importante des données, définie comme un nombre d'événements plus important et par conséquent une fonction d'extrapolation représentant mieux le mécanisme d'action du traitement, a montré un impact, c'est-à-dire une surestimation du RDCR dans le dossier déposé pour son évaluation par la CEESP. Une étude, celle de Tai et al. a également évalué l'impact de l'immaturité des données cliniques sur l'évaluation de l'efficacité des traitements en oncologie, au Royaume-Uni entre 2015 et 2017. Elle a également conclu à une surestimation importante du RDCR dans les dossiers médico-économiques déposés par les laboratoires, quel que soit le modèle paramétrique utilisé pour modéliser la survie (50). Ces résultats soulignent l'importance de prendre en compte la maturité des données lors de l'évaluation de l'efficacité des traitements en oncologie.

En dehors de cette dernière étude, il ne semble pas y avoir de recherches antérieures dans le domaine de l'oncologie pour lesquelles, des résultats d'efficacité actualisés, ont été publiés suite à la disponibilité de nouvelles données (à plus long terme) provenant d'essais cliniques.

Néanmoins, une étude de Connock et al. fournit une analyse où les chercheurs se sont intéressés à l'impact de la maturité des données sur le RDCR en dehors de l'oncologie. Elle a démontré qu'avec des données moins matures, il y avait eu une sous-estimation cette fois, du RDCR, pour les valvuloplasties mitrales. Leur étude était basée sur un suivi des patients de 3 ans en comparaison au suivi initial qui était de 2 ans (68).

Une deuxième étude, celle de Davies et al. a également fourni un exemple en dehors de l'oncologie, comparant des prothèses de hanche. L'analyse a abouti à des conclusions contrastées en matière d'efficacité lorsqu'elle est basée sur un suivi des patients de 16 ans par rapport aux 8 ans de suivi dans l'évaluation initiale. Cette étude a montré une fois de plus que les analyses basées sur les premiers gels de bases de données peuvent être source d'incertitudes (69). Avec l'évaluation de ce type de produit, avoir des données considérées comme matures ne demande pas le même temps de suivi puisque dans cette étude c'est la défaillance des prothèses qui est déterminante et non la survie des patients. La problématique de l'impact de la maturité des données se pose donc dans différentes indications et pour différents types de produits évalués.

Les différentes observations effectuées lors de ces différentes études conduisent à se poser plusieurs questions et notamment sur la possibilité d'une réévaluation des traitements lors de la disponibilité de données de survie plus matures.

En effet, la réévaluation des produits de santé est possible au niveau de la Commission de la Transparence dans différents cas :   l'initiative de l'industriel lorsqu'il apporte de nouvelles données par le biais de nouveaux essais cliniques ou de gels de base ultérieurs ; à la demande de la HAS lorsque des données sont attendus *a posteriori* de la première indication ; par saisine du ministère, par exemple lors de la réévaluation d'une classe thérapeutique afin de revoir la place dans la stratégie thérapeutique. Il serait intéressant lors de ces réévaluations de permettre, à l'initiative de l'industriel, une mise à jour et une soumission du modèle médico-économique avec des données plus matures.

Une réévaluation du prix des produits de santé est également r  alis e par le CEPS dans certains délais en fonction des négociations qui ont été r  alis es avec le laboratoire. Le CEPS pourrait alors demander une mise à jour du modèle médico-économique afin d'évaluer à nouveau l'efficience du traitement et son prix. Dans le cadre de ces réévaluations, une baisse de prix pourrait être envisagée lorsque le RDCR était sous-estimé lors de la première évaluation alors qu'un maintien, voire une hausse de prix pourraient être envisagés lorsque le RDCR était surestimé.

Au-delà de l'actualisation des données de survie à long terme, le modèle médico-économique actualisé pour une réévaluation, pourrait également contenir des données de vie réelle pour une évaluation optimale de l'efficience des produits de santé. Les données des essais cliniques pourraient, en effet, être complétées avec des données de vraie vie issues des bases de données telles que le SNDS (Système National des Données de Santé)   distance de la mise sur le marché du médicament comme  a a récemment été suggéré dans le rapport de la mission Borne (70). De plus, cette réévaluation permettrait d'avoir de plus larges connaissances sur la pratique clinique courante et les recommandations de prescription qui permettraient d'appliquer des paramètres actualisés au modèle médico-économique. Cela pourrait également permettre de mettre à jour le prix des traitements mais également des différents coûts de prise en charge pour l'estimation du RDCR.

Trois limites ont principalement été identifiées dans cette étude. La première est que le modèle a été réalisé en ne comparant que Nivo+Ipi avec Sun et non versus tous les comparateurs, afin de s'affranchir de réaliser à nouveau des comparaisons indirectes complexes. La seconde limite est que les données de survie extrapolées n'ont pas été validées par des données externes dû à un manque de données disponibles dans la littérature. Il n'a pas non plus été possible de recueillir l'avis d'expert cliniciens sur la validité des extrapolations à long terme. C'est pourtant une étape importante dans l'évaluation médico-économique d'un produit de santé et qui est demandée par les autorités de santé. La troisième limite est l'utilisation de modèles paramétriques uniquement. D'autres modélisations auraient pu être envisagées telles que les *piecewises* ou les *mixture cure models*.

5- Conclusion

L'accès rapide à l'innovation est un enjeu majeur en santé pour les patients et les professionnels. Cependant, il est important de prendre en compte la maturité des données utilisées dans les dossiers d'évaluation pour la mise sur le marché des traitements. Les données de survie à long terme sont particulièrement importantes pour évaluer les effets bénéfiques ou indésirables des produits de santé. Avec des données de survie plus matures, il est possible de prendre en compte les bénéfices différés que peuvent avoir des traitements dû à leur mécanisme d'action ou à l'inverse, observer l'apparition d'une mauvaise tolérance ou une dégradation de l'état de santé à long terme des patients.

Les résultats de cette étude ont montré que la maturité des données peut avoir un impact significatif sur l'estimation de la survie des patients à long terme. Cela fournit une meilleure connaissance des résultats cliniques sur une période étendue et permet une extrapolation plus précise des résultats, ce qui a modifié, par conséquent, l'estimation du RDCR. D'autres études ont également souligné l'importance et l'impact de la maturité des données dans les évaluations médico-économiques, sur l'estimation de la survie des patients à long terme mais également sur le RDCR. Ces différences d'estimations peuvent avoir, *in fine*, un impact significatif sur les résultats des évaluations économiques et sur les décisions concernant la tarification du traitement.

Il serait intéressant d'étendre ce travail à d'autres indications afin d'observer l'impact de la maturité des données de manière générale sur les évaluations médico-économiques.

Une évaluation précise de l'efficacité et de l'efficacité des traitements est essentielle pour prendre des décisions éclairées en matière de tarification et d'accès aux soins de santé.

Bibliographie

1. ANSM. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments. [cité 27 oct 2023]. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>
2. HAS. Doctrine de la commission de la transparence. 15 février 2023 [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/doctrine_ct.pdf
3. HAS. Haute Autorité de Santé. [cité 27 oct 2023]. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr
4. HAS. Haute Autorité de Santé. [cité 27 oct 2023]. Comprendre l'évaluation économique des produits de santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1502595/fr/comprendre-l-evaluation-economique-des-produits-de-sante
5. CEPS, Leem. Accord cadre du 05/03/2021 entre le comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem) [Internet]. [cité 21 juill 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_21-24_signe.pdf
6. HCAAM. L'évaluation médico-économique, document annexé au rapport « innovation et système de santé ». 2015 [Internet]. [cité 21 oct 2023]. Disponible sur: https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/HCAAM/2015/ANNEXE/HCAAM-2015-RAPPORT-ANNEXE-L-EVALUATION_MEDICO_ECONOMIQUE.pdf
7. Couillerot-Peyrondet AL. Doctrine de la Commission d'évaluation économique et de santé publique. 2021;
8. HAS. Décision n°2022.0212/DC/SED/SEM du 23 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relative à l'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie déclenchant l'évaluation médico-économique des produits de santé revendiquant une

- ASMR ou une ASA de niveaux I, II ou III [Internet]. [cité 10 juill 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/decision_n2022.0212_dc_sed_sem_du_23_juin_2022_du_college_de_la_haute_autorite_de_sante_relative_a_limpact_significatif_sur_.pdf
9. HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. 2020; Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/guide_methodologique_evaluation_economique_has_2020_vf.pdf
 10. Kleinbaum DG, Klein M, éditeurs. Kaplan-Meier Survival Curves and the Log-Rank Test. In: Survival Analysis: A Self-Learning Text [Internet]. New York, NY: Springer; 2005 [cité 6 nov 2023]. p. 45-82. (Statistics for Biology and Health). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/0-387-29150-4_2
 11. Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using Time Trade-Off in France. Eur J Health Econ. 1 févr 2013;14(1):57-66.
 12. Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. Pharmacoeconomics. 2020;38(4):413-25.
 13. INCa. Définition cancer [Internet]. [cité 6 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer>
 14. INCa. Qu'est-ce qu'un cancer ? - Facteurs de risque [Internet]. [cité 6 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Facteurs-de-risque>
 15. INCa. Qu'est-ce qu'un cancer ? - Mécanisme de cancérisation [Internet]. [cité 6 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Mecanisme-de-cancerisation>
 16. Treps L, Gavard J. L'angiogenèse tumorale - Quand l'arbre de vie tourne mal. médecine/sciences. 1 nov 2015;31(11):989-95.

17. INCa. Qu'est-ce qu'un cancer ? - Types et stades des cancers [Internet]. [cité 6 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Types-et-stades-des-cancers>
18. Ferlay J. Global Cancer Observatory: Cancer Today. [Internet]. [cité 18 oct 2023]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/today>
19. INCa. Panorama des cancers 2023.
20. Assurance Maladie. Rapport des propositions pour 2022 [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur: https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2021-07_rapport-propositions-pour-2022_assurance-maladie_3.pdf
21. Assurance Maladie. Rapport des propositions pour 2024 [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2023-07_rapport-propositions-pour-2024_assurance-maladie.pdf
22. Lapôtre-Ledoux et al. Main cancers incidence in metropolitan France in 2023 and trends since 1990.
23. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* mai 2010;7(5):245-57.
24. Association pour la recherche et les tumeurs du rein. Tumeurs et cancers du rein [Internet]. 2015 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: https://artur-rein.org/tumeurs_rein
25. INCa. Symptômes - Cancer du rein [Internet]. [cité 10 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rein/Symptomes>
26. INCa. Diagnostic d'un cancer du rein [Internet]. [cité 10 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rein/Diagnostic>
27. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol.* juin 2020;11(3):79-87.

28. National cancer institute. Traitement du cancer des cellules rénales [Internet]. 2004 [cité 23 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/types/kidney/patient/kidney-treatment-pdq>
29. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, 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.* févr 2013;14(2):141-8.
30. Bensalah K, Bigot P, Albiges L, Bernhard JC, Bodin T, Boissier R, et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : prise en charge du cancer du rein. *Prog En Urol.* 1 nov 2020;30(12, Supplément):S2-51.
31. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primer.* 9 mars 2017;3:17009.
32. Association Française d'Urologie. Actualisation recommandations 2022-2024 : prise en charge du cancer du rein, Urofrance [Internet]. [cité 12 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-du-comite-de-cancerologie-de-lassociation-francaise-durologie-actualisation-2022-2024-prise-en-charge-du-cancer-du-rein/>
33. Association pour la recherche et les tumeurs du rein. Qu'est-ce que le cancer ? - Tumeurs du Rein - Généralités [Internet]. [cité 6 nov 2023]. Disponible sur: https://artur-rein.org/tumeur_cancer_metastases
34. HAS. Avis de la commission de la transparence : Sutent indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques (MRCC). 23 mai 2007 [Internet]. [cité 19 sept 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-4512_sutent.pdf
35. INCa. Cancer du rein - Traitements [Internet]. [cité 12 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rein/Traitements>

36. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 11 janv 2007;356(2):115-24.
37. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2010;28(6):1061-8.
38. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 1 mai 2019;30(5):706-20.
39. Bellera C, Albigès L, Arnaud M, Branchoux S, Rabiega P, Néré S, et al. Caractéristiques et survie globale en vie réelle des patients atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé recevant un traitement systémique de première et de deuxième ligne en France avant l'arrivée des associations à base d'immunothérapie : une étude de cohorte observationnelle nationale.
40. Marshall HT, Djamgoz MBA. Immuno-Oncology: Emerging Targets and Combination Therapies. *Front Oncol*. 23 août 2018;8:315.
41. EMA. Opdivo epar product information [Internet]. [cité 25 juill 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_fr.pdf
42. Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC Med*. 5 mai 2016;14:73.
43. Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, Burotto M, Choueiri TK, Hammers HJ, et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. 2022;128(11):2085-97.
44. EMA. Yervoy epar product information [Internet]. [cité 25 juill 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_fr.pdf

45. Powles T, Albiges L, Bex A, Grünwald V, Porta C, Procopio G, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 1 déc 2021;32(12):1511-9.
46. Bedke J, Albiges L, Capitanio U, Giles RH, Hora M, Lam TB, et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Nivolumab plus Cabozantinib Joins Immune Checkpoint Inhibition Combination Therapies for Treatment-naïve Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. mars 2021;79(3):339-42.
47. Powles T, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mars 2021;32(3):422-3.
48. Latimer NR, Abrams KR, Lambert PC, Crowther MJ, Wailoo AJ, Morden JP, et al. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomized controlled trials--an economic evaluation context: methods, limitations, and recommendations. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak*. avr 2014;34(3):387-402.
49. Latimer NR. Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials—Extrapolation with Patient-Level Data: Inconsistencies, Limitations, and a Practical Guide. *Med Decis Making*. août 2013;33(6):743-54.
50. Tai TA, Latimer NR, Benedict Á, Kiss Z, Nikolaou A. Prevalence of Immature Survival Data for Anti-Cancer Drugs Presented to the National Institute for Health and Care Excellence and Impact on Decision Making. *Value Health*. 1 avr 2021;24(4):505-12.
51. Guyot P, Ades A, Ouwers MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. déc 2012;12(1):9.
52. Schoenfeld D. Partial Residuals for The Proportional Hazards Regression Model. *Biometrika*. 1982;69(1):239-41.

53. Jackson C, Unit MB. flexsurv: A Platform for Parametric Survival Modelling in R.
54. Harrell FE. Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2001 [cité 11 sept 2023]. (Springer Series in Statistics). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4757-3462-1>
55. Akaike H. A new look at the statistical model identification. IEEE Trans Autom Control. déc 1974;19(6):716-23.
56. Fabozzi FJ, Focardi SM, Rachev ST, Arshanapalli BG. Appendix E: Model Selection Criterion: AIC and BIC. In: The Basics of Financial Econometrics [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cité 11 sept 2023]. p. 399-403. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118856406.app5>
57. Royston P, Parmar MK. Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. BMC Med Res Methodol. 7 déc 2013;13(1):152.
58. HAS. Avis d'efficience Opdivo® (nivolumab) en association à Yervoy® (ipilimumab) dans le traitement de 1ère ligne du carcinome à cellules rénales. 15 oct 2019 [cité 4 avr 2023]; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-12/opdivo_15102019_avis_efficience.pdf
59. Merck Sharp & Dohme LLC. A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 août [cité 29 août 2023]. Report No.: NCT02853331. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02853331>
60. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects With Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma [Internet]. clinicaltrials.gov;

2023 août [cité 29 août 2023]. Report No.: NCT02231749. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02231749>

61. Juban A, Gueye A, Branchoux S, Gaudin A-F, Colrat F. Predicting Overall Survival Of Immune-Checkpoint Inhibitors: Which Distributions Are The Most Accurate? A Systematic Literature Review And Extrapolations Of French Cost-Effectiveness Assessment Reports. 2022 [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2022/juban-et-al-os-extrapolations-france-ispor-eu-2022posterfinaldraft-pdf.pdf?sfvrsn=6ffdf381_0
62. Malash GF, El-Khaiary MI. Piecewise linear regression: A statistical method for the analysis of experimental adsorption data by the intraparticle-diffusion models. Chem Eng J. 1 oct 2010;163(3):256-63.
63. NICE. Flexible methods for survival analysis TSD [Internet]. 2022 [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/flexible-methods-survival-analysis>
64. Grumberg V, Roze S, Chevalier J, Borrill J, Gaudin AF, Branchoux S. A Review of Overall Survival Extrapolations of Immune-Checkpoint Inhibitors Used in Health Technology Assessments by the French Health Authorities. Int J Technol Assess Health Care. 2022;38(1):e28.
65. Federico Paly V, Kurt M, Zhang L, Butler MO, Michielin O, Amadi A, et al. Heterogeneity in Survival with Immune Checkpoint Inhibitors and Its Implications for Survival Extrapolations: A Case Study in Advanced Melanoma. MDM Policy Pract. 2022;7(1):23814683221089660.
66. Felizzi F, Paracha N, Pöhlmann J, Ray J. Mixture Cure Models in Oncology: A Tutorial and Practical Guidance. Pharmacoeconomics - Open. juin 2021;5(2):143-55.
67. Moura A, Westerberg E, Cheah Z , Ho M , Simons C. Identifying and extrapolating immature OS data in survival analysis: A review of the variation in methods used in oncology STAs for NICE [Internet]. [cité 19 nov 2023]. Disponible sur:

https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2023/finalimmatureosposter131715-pdf.pdf?sfvrsn=6f3d2143_0

68. Connock M, Auguste P, Obadia JF, Andronis L, Armoiry X. Impact of updated trial data on the cost-effectiveness of percutaneous mitral repair. Durand-Zaleski I, éditeur. PLOS ONE. 26 janv 2023;18(1):e0280554.
69. Davies C, Briggs A, Lorgelly P, Garellick G, Malchau H. The « hazards » of extrapolating survival curves. Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak. avr 2013;33(3):369-80.
70. Synthèse du rapport de la mission Borne sur la régulation et le financement des produits de santé. 2023 [Internet]. [cité 31 août 2023]. Disponible sur: https://www.apmnews.com/documents/202308291656120.Synthese_du_rapport_de_la_mission_Borne_sur_la_regulation_et_le_financement_des_produits_de_sante.pdf

Annexes

Annexe A : résultats - extrapolation des données d'OS et sélection du modèle de survie : analyse de sensibilité

Tableau 14 : Qualité d'ajustement statistique des fonctions paramétriques pour la survie global pour un modèle indépendant – A : Bras Nivo+Ipi ; B : Bras Sun

A- OS modèle indépendant - Nivo+Ipi				
Fonction	AIC	Différence AIC	BIC	Différence BIC
Log-normale	2512,0	0,0	2520,1	0,0
Gengamma	2513,6	1,6	2525,8	5,6
Spline Normal 1K	2513,6	1,6	2525,8	5,7
Spline Hazard 1K	2513,7	1,7	2525,9	5,7
Loglogistic	2514,1	2,1	2522,3	2,1
Spline Odds 1K	2514,2	2,2	2526,3	6,2
Spline Hazard 2K	2515,5	3,4	2531,7	11,5
Spline Normal 2K	2515,7	3,6	2531,9	11,7
Spline Odds 2K	2515,7	3,7	2531,9	11,8
Gompertz	2515,8	3,7	2523,9	3,7
Weibull	2521,6	9,6	2529,7	9,6
Gamma	2523,0	11,0	2531,1	11,0
Exponential	2523,7	11,7	2527,8	7,6

B - OS modèle indépendant - Sun				
Fonction	AIC	Différence AIC	BIC	Différence BIC
Spline Hazard 1K	2683,2	0,0	2695,4	2,3
Spline Odds 1K	2683,3	0,1	2695,4	2,4
Log-normale	2685,0	1,7	2693,1	0,0
Spline Hazard 2K	2685,3	2,0	2701,5	8,4
Spline Odds 2K	2685,4	2,1	2701,5	8,5
Spline Normal 1K	2685,6	2,4	2697,8	4,7
Spline Normal 2K	2685,9	2,7	2702,1	9,0
Gengamma	2686,0	2,8	2698,2	5,1

Loglogistic	2691,4	8,2	2699,5	6,4
Gompertz	2698,4	15,1	2706,5	13,4
Weibull	2714,7	31,5	2722,8	29,7
Exponential	2717,3	34,1	2721,3	28,3
Gamma	2717,5	34,2	2725,6	32,5

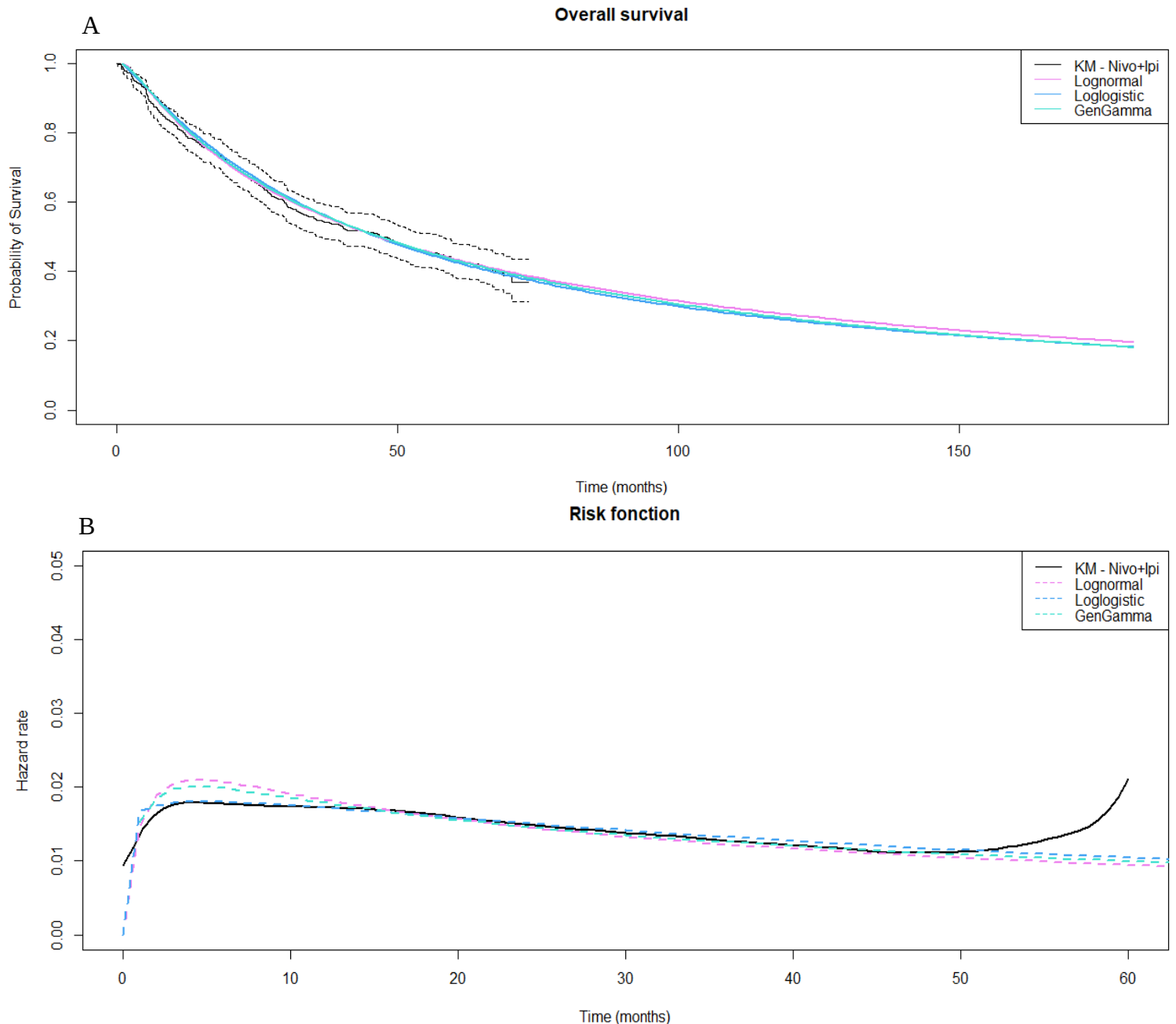
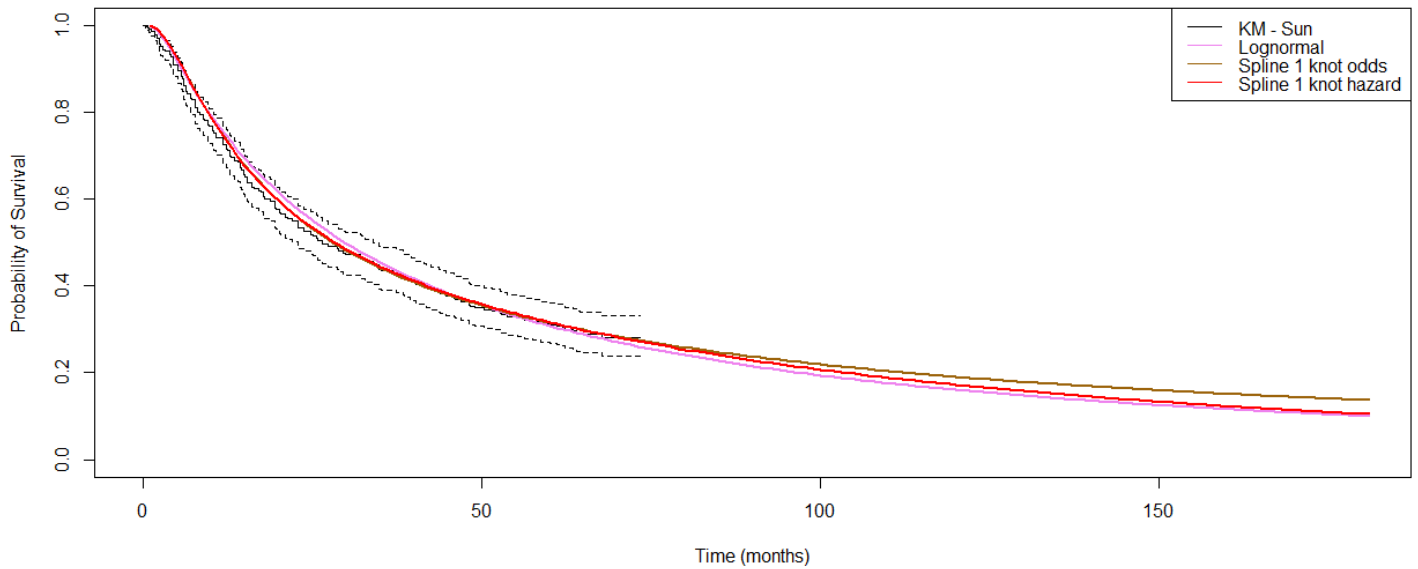


Figure 35 : **A-** Fonctions d'extrapolations paramétriques représentant la meilleure qualité d'ajustement ; **B-** Fonction de risques des modèles d'extrapolation paramétriques représentant la meilleure qualité d'ajustement – OS – Bras Nivo+Ipi - modèle indépendant

Overall survival



Risk fonction

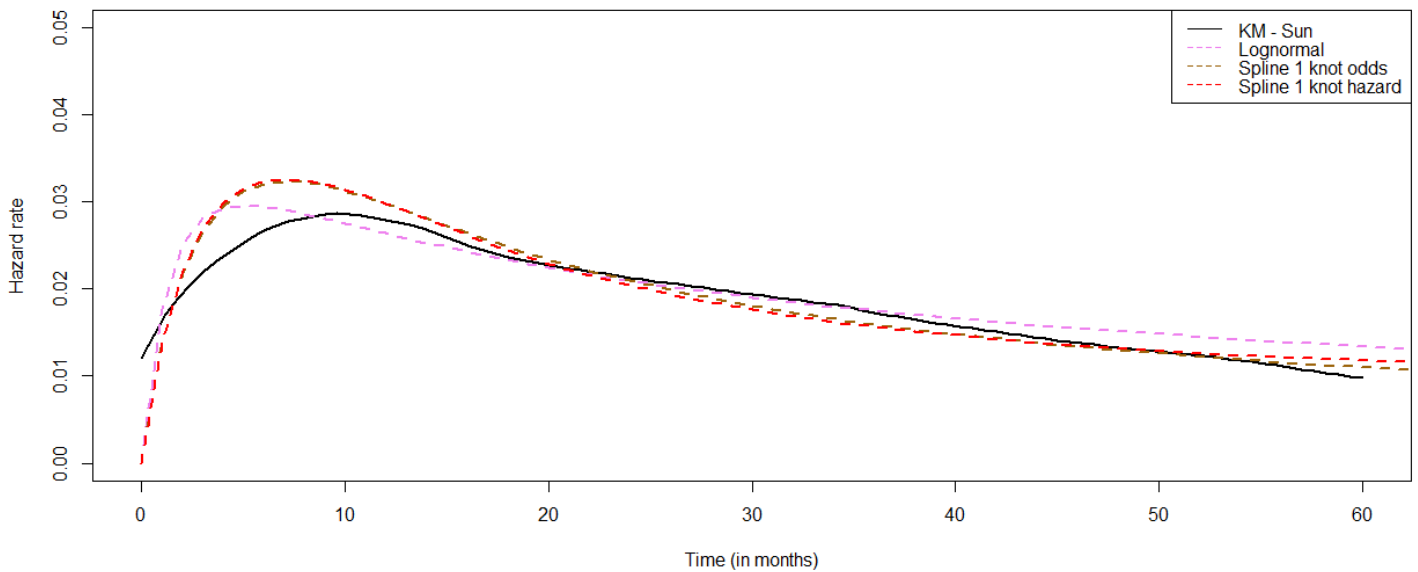


Figure 36 : **A-** Fonctions d'extrapolations paramétriques représentant la meilleure qualité d'ajustement ; **B-** Fonction de risques des modèles d'extrapolation paramétriques représentant la meilleure qualité d'ajustement – OS – Bras Sun - modèle indépendant

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e) ROBERT Maïlie,

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21604500

N° Thèse : 114

Nom et Prénom : **ROBERT Maillie**

Sujet : Impact de la maturité des données cliniques sur l'extrapolation de la survie des patients
à long terme et l'efficacité d'un traitement : exemple de l'arrivée de novolumab en association à
ipilimumab dans le carcinome à cellules rénales avancé

Tours, le : 19/12/2023

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

BRANCHOUX Sébastien



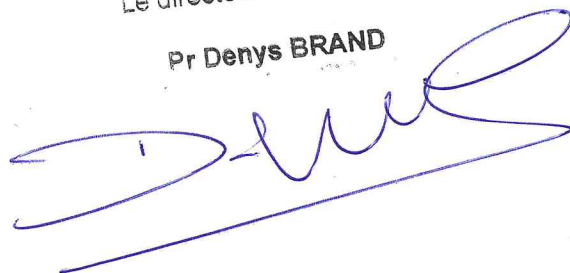
K. Mahé



Vu et Transmis :
Le Doyen

POUR LE PRÉSIDENT
et par délégation
Le directeur de la Faculté

Pr Denys BRAND



TITRE DE LA THESE

Impact de la maturité des données cliniques sur l'extrapolation de la survie des patients à long terme et l'efficacité d'un traitement : exemple de l'arrivée de nivolumab en association à ipilimumab dans le carcinome à cellules rénales avancé

RESUMÉ DE LA THESE

L'accès rapide des patients aux innovations thérapeutiques est un enjeu majeur en santé. Les évaluations réglementaires initiales de traitements peuvent ainsi être fondées sur des données cliniques peu matures avec une période de suivi des patients limitée. C'est notamment le cas en oncologie. Ce travail visait à analyser l'impact de la maturité des données cliniques (30 mois de suivi médian des patients versus 67,7 mois) sur les estimations de la survie globale et de la survie sans progression à long terme ainsi que sur l'efficacité des traitements (nivolumab + ipilimumab et sunitinib) dans le carcinome à cellules rénales avancé. Dans un premier temps, une comparaison des choix et des résultats de l'extrapolation de la survie des patients à 15 ans a été réalisée. Dans un second temps, l'impact sur le Ratio Différentiel Coût-Résultat (RDCR) a été étudié. Les immunothérapies pouvant entraîner des réponses retardées et des survivants à long terme, une sous-estimation de la survie des patients a été mise en évidence dans l'évaluation initiale. Le RDCR a été sous-estimé en raison d'une connaissance limitée du bénéfice clinique à long terme pour la combinaison d'immunothérapie nivolumab + ipilimumab ainsi que sur son utilisation en pratique clinique courante. Cette étude a ainsi illustré l'impact de la maturité des données sur les résultats des évaluations médico-économiques qui constituent en France un critère considéré par le Comité Economique des Produits de Santé dans la fixation du prix des innovations thérapeutiques.

MOTS-CLES : Médico-économie ; Ratio différentiel coût-résultat ; Extrapolation des données de survie ; Carcinome à cellules rénales ; Immunothérapie

JURY

Président : Karine MAHEO, *professeur d'université, UFR de sciences pharmaceutiques de Tours*

Membres : Sébastien BRANCHOUX, *directeur associé HEOR, Bristol Myers Squibb*
Florian COLRAT, *pharmacien, responsable HEOR, Bristol Myers Squibb*
Xavier ARMOIRY, *pharmacien, enseignant chercheur, UFR de sciences pharmaceutiques de Lyon*

DATE ET LIEU DE LA SOUTENANCE : 19 décembre 2023, Faculté de Pharmacie (Tours)