



HAL
open science

Analyse comparative coût et efficacité des traitements du cancer du rein métastatique : analyse à partir des données de vie réelle et des données d'essais

Rana Maroun

► To cite this version:

Rana Maroun. Analyse comparative coût et efficacité des traitements du cancer du rein métastatique : analyse à partir des données de vie réelle et des données d'essais. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2018. Français. NNT : 2018SACLS012 . tel-01753032

HAL Id: tel-01753032

<https://theses.hal.science/tel-01753032>

Submitted on 29 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Analyse comparative coût et efficacité des traitements du cancer du rein métastatique : analyse à partir des données de vie réelle et des données d'essais

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université Paris SUD

École doctorale n° 570 École doctorale de santé publique (EDSP)
Spécialité de doctorat: Santé publique - sciences économiques

Thèse présentée et soutenue à Paris, le 30 janvier 2018, par

Rana MAROUN

Composition du Jury :

Professeur Lise ROCHAIX PU, Université Paris 1	Présidente
Professeur Sandy TUBEUF PhD, Université de Leeds	Rapporteur
Docteur Lionel PERRIER PhD/HDR, Centre Léon Bérard	Rapporteur
Professeur Mathieu MOLIMARD PU-PH, Université de Bordeaux	Examineur
Docteur Isabelle BORGET PhD, Université Paris SUD	Examineur
Professeur Isabelle DURAND-ZALESKI PU-PH, Université Paris Diderot	Directrice de thèse
Docteur Franck MAUNOURY PhD, Stasia	Co-Directeur de thèse

« Essentially, all models are wrong, but some are useful »
Georges E.P.Box

RÉSUMÉ

Les thérapies ciblées ont permis d'augmenter la survie des patients souffrant de cancers et d'améliorer leur qualité de vie, avec un coût de traitement plus élevé que pour les chimiothérapies conventionnelles. L'Évaluation Médico-Économique (EME) repose le plus souvent sur des modèles mathématiques qui nécessitent l'utilisation de données cliniques, économiques et de qualité de vie. De manière générale, l'EME utilise des données collectées dans les essais cliniques, la littérature et à dire d'experts. Cependant, il est de plus en plus difficile de disposer d'un essai comparant le traitement A au traitement B (comparaison directe (CD)). De ce fait, les EME utilisent de plus en plus des données issues de comparaisons indirectes (CI). Par ailleurs, les différences entre la population des essais et celle traitée en vie réelle, peuvent rendre difficile l'extrapolation des résultats des essais à la population traitée en vie réelle.

Les modèles médico-économiques sont sensibles aux paramètres utilisés ainsi qu'aux méthodes employées pour les estimer. Ainsi, l'efficacité en vie réelle peut différer de l'efficacité estimée à partir des données d'essais. De même, l'utilisation de données issues de CI *vs* celle issues de CD peut avoir un impact sur les résultats d'efficacité. Cette thèse avait pour objectif d'évaluer l'impact des différentes sources de données (CD, CI et données collectées en vie réelle) sur les résultats d'efficacité. Et ce, à travers une étude de cas qui est l'EME de pazopanib *vs* sunitinib dans le traitement de 1^{re} ligne du Cancer du Rein Métastatique (CRM).

Pour répondre aux objectifs de la thèse, nous avons utilisé un modèle partitionné de survie et avons analysé les résultats issus de trois *scenarii* différents, scénario : CD, CI, et vie réelle. Pour dériver les paramètres du modèle, nous avons réalisé trois analyses rétrospectives de bases de données. Pour les *scenarii* basés sur les données de CD et données de CI, les coûts étaient collectés à partir de sources de données multiples (PMSI, Oncology Analyzer et la littérature) et les données d'efficacité étaient collectées respectivement à partir d'un essai clinique et d'une CI comparant pazopanib à sunitinib. Pour le scénario vie réelle les coûts et les données de survie étaient collectées à partir du DCIR. Les données d'utilité utilisées étaient identiques pour les trois *scenarii*.

Les résultats du scénario CD montrent que pazopanib est plus efficace et moins coûteux que sunitinib. En revanche, les résultats des *scenarii* CI et vie réelle montrent que pazopanib était plus efficace et plus coûteux que sunitinib. Bien que les résultats de ces deux derniers *scenarii* aboutissent à la même conclusion, il y a une grande variabilité sur le Ratio Différentiel Coût Résultat (RDCR) pouvant aboutir, selon la disposition à payer, à des décisions différentes. Les analyses de sensibilité montrent que les résultats étaient sensibles aux données d'utilité mais également aux données de coûts utilisées.

La thèse met en évidence une grande disparité des résultats du fait des données disponibles pour mesurer l'efficacité en vie réelle ou à partir des essais (CD, CI). Nous constatons qu'une faible variation de l'estimation des données de survie a un impact important sur les données d'efficacité. Par ailleurs, afin de réduire l'incertitude autour des résultats d'efficacité, des travaux préliminaires relatifs à l'harmonisation des méthodes pour estimer les données de coûts à partir du DCIR doivent être réalisés.

Pour finir, quel que soit le scénario étudié, nous avons constaté une grande incertitude autour des paramètres utilisés et en conséquence autour des résultats d'efficacité. Il serait donc important de modéliser la valeur de l'information afin de déterminer les études à mettre en place pour réduire l'incertitude autour des résultats d'efficacité.

ABSTRACT

Targeted therapies have improved the survival of patients suffering from cancer. However, due to the introduction of new targeted therapies, treatment costs have rapidly increased. In this context, Economic Evaluation (EE) proposes a set of tools in healthcare decision making. EE is usually based on decision modeling that requires a set of clinical, economical and quality of life data. These data are often collected in randomized controlled clinical trials also called Direct Comparisons (DC), in the literature and on the basis of experts' opinions. Yet, it is not always possible to conduct a clinical trial that directly compares treatment A to treatment B. Therefore, the use in EE of Indirect Comparisons (IC) is increasing. Differences in patients' characteristics between the population in the trial and the one treated in practice, makes it difficult to extrapolate the results of clinical trials to the population treated in real life.

Moreover, analytic decision models are often sensitive to clinical, quality of life and costing parameters. Hence, real life cost-effectiveness may differ from the cost-effectiveness based on clinical trials data. In addition, the use of indirect comparisons in decision analytic modeling may yield different results from the use of data collected in head to head trials. The objective of this thesis was to evaluate the impact of using different data sources (DC, IC and real life data) on the results of a decision analytic model.

To attain our objectives, the effectiveness of pazopanib versus sunitinib in first line treatment of patients with metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) was used as a case study. To evaluate the impact of different data sources on the cost-effectiveness results, we used a partitioned survival model and compared the results of three different scenarios: direct comparison, indirect comparison and real life. In order to derive the parameters used in the model, we conducted three retrospective database analyses. For DC and IC scenarios, costs were collected using multiple data sources (PMSI, Oncology Analyzer and the literature) and clinical data were collected respectively in a clinical trial and from an indirect comparison comparing pazopanib to sunitinib. Costs and survival data used in the real life scenario were collected in the DCIR. Similar utility values were used for the three scenarios.

In the DC scenario, pazopanib was found to be more effective and less costly than sunitinib. However, for both IC and real life scenarios, pazopanib was found to be more effective and costlier than sunitinib. Even though both scenarios found pazopanib more effective and costlier than sunitinib, there is an important variability on the Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) that may lead to different decisions according to the willingness to pay. Sensitivity analyses showed that the results were sensitive to utility and cost data.

This thesis highlighted the disparity of the cost-effectiveness results based on clinical trial data (CD and IC) and those estimated using real life data. We observed that a small variation in survival data estimates has a significant impact on the cost-effectiveness results. In order to reduce uncertainty around real life cost-effectiveness, a preliminary work on harmonizing the methods used to estimate cost data from the DCIR must be performed.

Furthermore, no matter the scenario studied, we observed a great uncertainty regarding the cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib in first line treatment of mRCC patients. Hence the importance of modeling the value of information to identify the studies that should be implemented in order to reduce the uncertainty around the cost-effectiveness results.

AFFILIATIONS ET FINANCEMENT

ÉCOLE DOCTORALE

École Doctorale de Santé Publique
Université Paris Sud 11
Paris

LABORATOIRE DE RECHERCHE

UMR1123-Epidémiologie clinique, évaluation économique
et populations vulnérables (ECEVE)
Université Paris Diderot-INSERM
Paris

ENTREPRISE D'ACCUEIL

Laboratoire GlaxoSmithKline
Unité de Pharmaco-Épidémiologie
et Modélisation Médico-Économique
Rueil-Malmaison

Thèse préparée dans le cadre
d'une Convention Industrielle de Formation
par la Recherche en Entreprise (CIFRE).
Cette thèse est cofinancée
par le Laboratoire GlaxoSmithKline
et l'Association Nationale pour le Recherche
et la Technologie (ANRT).

VALORISATION SCIENTIFIQUE DANS LE CADRE DE LA THÈSE

ARTICLES PUBLIÉS

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

Maroun R, Maunoury F, Benjamin L, Nachbaur G, Durand-Zaleski I. In-Hospital Economic Burden of Metastatic Renal Cell Carcinoma in France in the Era of Targeted Therapies: Analysis of the French National Hospital Database from 2008 to 2013. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162864.

ARTICLES ACCEPTÉS SOUS RÉSERVE DE MODIFICATIONS MINEURES

Maroun R, Mitrofan L, Maunoury F, Benjamin L, Nachbaur G, Le Jeune P, Durand-Zaleski I. In-Hospital Real life Patterns of Care and Progression Free Survival in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients: Retrospective Analysis of Cross-Sectional Data. *BMC Cancer.*

AUTRES ARTICLES PUBLIÉS EN LIEN AVEC LA THÈSE

Benjamin L, **Maroun R**, Maurel F, Bardoulat I, Ricarte C. Patterns of use of oral anticancer treatments in France: a Retrospective Analysis of Cancer Treatments given ORally from 2004 to 2012 (Re-ACTOR study). *Curr Med Res Opin.* 2015 Feb;31(2):323–32.

ARTICLES PRÉVUS

Maroun R, Maunoury F, Nachbaur G, Durand-Zaleski I. Real World Cost-effectiveness of pazopanib *versus* sunitinib for metastatic renal cell carcinoma.

COMMUNICATIONS AFFICHÉES

Maroun R, Mitrofan L, Benjamin L, Nachbaur G, Maunoury F, Le Jeune P, Durand-Zaleski I. Real life progression free survival and treatment patterns for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies in France: analysis of IMS RWD oncology cross-sectional survey data. *ISPOR 19th Annual European Congress.*

Maroun R, Benjamin L, Maunoury F, Nachbaur G, Durand-Zaleski I. Burden of metastatic renal cell carcinoma in France from 2008 to 2013: analysis of the French national hospital database. *ISPOR 18th Annual European Congress (Award of the best student poster).*

Maroun R, Benjamin L, Maunoury F, Nachbaur G, Durand-Zaleski I. Value of assessing the burden of hospitalizations for metastatic melanoma in the era of targeted therapies: analysis of the French national hospital database from 2008 to 2013. ISPOR 18th Annual European Congress.

Maroun R, Benjamin L, Maunoury F, Nachbaur G, Durand-Zaleski. L'importance et les difficultés de l'accès aux données de santé pour l'évaluation médico-économique : illustration par des travaux de recherche doctorale sur l'impact de l'utilisation de différentes sources de données sur l'évaluation médico-économique dans le cancer du rein et le mélanome. I. 7^e colloque PEP.

REMERCIEMENTS

Mes remerciements les plus sincères vont à ceux qui m'ont aidée et soutenue tout au long de ces quatre années de thèse.

J'adresse mes remerciements les plus chaleureux à ma directrice de thèse, le P^r Isabelle Durand-Zaleski et mon co-encadrant le D^r Franck Maunoury.

Isabelle, merci pour votre soutien continu, votre grande disponibilité et vos conseils inestimables. Je vous suis reconnaissante pour l'aide que vous m'avez apportée pour appréhender ce travail.

Franck, je vous remercie pour vos conseils avisés et le support méthodologique que vous m'avez apporté.

Je tiens à remercier également tous les membres de mon jury pour l'intérêt que vous avez manifesté à mon travail. Merci au P^r Sandy Tubeuf et au D^r Lionel Perrier d'avoir accepté d'évaluer ma thèse. J'exprime ma gratitude également aux P^r Lise Rochaix, P^r Mathieu Molimard, D^r Isabelle Borget et D^r Philippe Tuppin d'avoir accepté de faire partie du jury.

Je remercie M^{me} Laetitia Fleury et le D^r Jean-Louis Vanhille de la DRSM Île-de-France. Je vous suis reconnaissante pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée et le temps que m'avez consacré lors de l'analyse du DCIR.

Mes remerciements vont également au D^r Philippe Le Jeunne et au D^r Laura Mitrofan de QuintilesIMS. Je vous remercie de m'avoir donné l'opportunité d'exploiter la base Oncology Analyzer ainsi que pour vos conseils qui m'ont été d'une grande aide lors de mes analyses sur la base OA.

Je souhaiterais remercier, le D^r Samir Bouam pour son aide sur l'élaboration de l'algorithme d'extraction du PMSI.

J'adresse également mes remerciements au P^r Jean Bouyer, directeur de l'École Doctorale de Santé Publique, pour sa bienveillance et le suivi dont j'ai bénéficié tout au long de cette thèse.

Je remercie également M^{me} Fabienne Renoirt pour l'aide apportée durant les derniers mois de la thèse.

Je tenais à témoigner ma gratitude au P^r Corinne Alberti pour m'avoir accueilli au sein de son équipe de recherche.

Un grand merci à Gaëlle Nachbaur et Laure Benjamin de m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse. Gaëlle, merci pour la confiance que tu m'as accordée en me laissant une grande autonomie ainsi que pour ton soutien infaillible. Laure, merci pour l'échange que nous avons eu autour d'un déjeuner à la cantine concernant un financement potentiel d'une thèse. Malgré les nombreuses difficultés, j'ai trouvé que ces quatre dernières années étaient une belle aventure. Merci pour tes conseils, ton enthousiasme et ton soutien durant les deux premières années de ma thèse et au-delà.

Un immense merci à la PEPIMME, l'équipe qui m'a accueilli pendant ces quatre années.

Xavier sans toi cette thèse ne serait pas finie. Merci pour ta disponibilité, ton aide méthodologique et tes conseils. Laetitia, Céline, Roula, Christel, Camille, Hugo je vous remercie pour votre amitié, votre bienveillance et votre support. Une pensée à Céline A. et Bertrand. Merci d'avoir été là pendant une partie de ma thèse.

Un grand merci également à tous mes collègues et amis de l'URC-Eco notamment à Antoine, Christel et Morgane pour leur aide sur R, SAS et le PMSI. À Meryl je te suis reconnaissante pour la lecture critique de mes articles et tes nombreux conseils. Ton regard critique m'a été d'une grande aide. Alicia, merci pour ton aide avec mes diagrammes de Tornado.

Merci à vous tous d'avoir partagé de beaux moments avec moi.

En bref l'URC-Eco et la PEPIMME je ne pouvais pas tomber mieux ! Vous allez me manquer.

Enfin, je remercie celles et ceux qui me sont chers. Merci à ma famille et mes amis.

Je remercie toute ma famille en particulier ma mère, Georges, Madina, Gloria, Elie, Léa, Boutros, Joseph, Clovis, Estephan et Cléanne pour leurs encouragements et leur soutien moral et matériel. Une pensée à mes grand parents Bahijé et Boutros qui m'ont appris l'importance de persévérer pour aller jusqu'au bout de ce que j'entreprends.

Rachelle merci pour ton soutien indéfectible et d'être simplement là quand j'en ai besoin.

Edouard merci de m'avoir accompagné pendant cette aventure qui n'était pas toujours facile, et d'avoir été à mes côtés.

TABLE DE MATIÈRES

RÉSUMÉ	3
ABSTRACT	5
AFFILIATIONS ET FINANCEMENT	7
VALORISATION SCIENTIFIQUE DANS LE CADRE DE LA THÈSE	8
REMERCIEMENTS	10
LISTE DES TABLEAUX	15
LISTE DES FIGURES	16
LISTE DES ANNEXES	17
ABRÉVIATIONS	18
CHAPITRE I INTRODUCTION	20
I.1 CONTEXTE	20
I.2 OBJECTIFS DE LA THÈSE	22
I.3 PLAN DE LA THÈSE	23
CHAPITRE II LE CANCER DU REIN	25
II.1 LE CANCER DU REIN	25
II.2 ÉPIDÉMIOLOGIE	25
II.3 PRISE EN CHARGE	26
CHAPITRE III MATÉRIELS ET MÉTHODES	29
III.1 MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE	30
III.2 STRUCTURE DU MODÈLE	31
III.2.1 <i>Justification du choix du modèle</i>	33
III.3 POPULATION DE L'ÉTUDE	33
III.4 HORIZON TEMPOREL	34
III.5 PERSPECTIVE	34
III.6 TAUX D'ACTUALISATION	34
III.7 STRATÉGIES COMPARÉES	34
III.8 DURÉE DU CYCLE	35
III.9 CRITÈRES D'EFFICACITÉ	35
III.9.1 <i>Sources de données cliniques</i>	35
III.9.2 <i>Méthodes d'estimation de la survie dans le modèle</i>	36
III.9.2.1 Estimation de la survie en vie réelle à partir du DCIR	37
III.9.2.1.1 Extraction des données	37
III.9.2.1.2 Méthodes d'analyse des données de survie	38
III.9.2.2 Estimation des courbes de survie à partir des essais	39
III.9.2.2.1 Reconstruction des données individuelles	39
III.9.2.2.2 Test de l'hypothèse d'un rapport de risques instantanés constant	39
III.9.3 <i>Choix des distributions paramétriques</i>	40
III.10 PRISE EN COMPTE DES EFFETS INDÉSIRABLES	41
III.11 MESURE ET VALORISATION DES COÛTS	42
III.11.1 <i>Mesure et valorisation des coûts à partir de la littérature et des analyses du PMSI-MCO et d'OA</i>	43

III.11.1.1	Coût d'acquisition des traitements	44
III.11.1.2	Coût des transports	45
III.11.1.3	Coût d'administration	45
III.11.1.4	Coûts des traitements de deuxième ligne	45
III.11.1.5	Coûts liés au suivi des patients atteints d'un CRM	46
III.11.1.6	Coût de la fin de vie et des effets indésirables	46
III.11.1.6.1	Extraction des données du PMSI-MCO	47
III.11.1.6.2	Méthodes d'analyse des données du PMSI	48
III.11.2	<i>Mesure et valorisation des coûts à partir du DCIR</i>	49
III.11.2.1	Méthodologie de valorisation	50
III.12	UTILITÉS	51
III.13	DESCRIPTION DES <i>SCENARI</i>	53
III.13.1	<i>Analyses de sensibilité</i>	54
III.13.1.1	Analyses de sensibilité déterministes	54
III.13.1.2	Analyses de sensibilité probabilistes	56
CHAPITRE IV	RÉSULTATS	57
IV.1	PRÉSENTATION ET ANALYSE CRITIQUE DES PARAMÈTRES DU MODÈLE	57
IV.1.1	<i>Paramètres d'efficacité</i>	57
IV.1.1.1	Efficacité en vie réelle estimée à partir du DCIR	57
IV.1.1.1.1	Caractéristiques des patients inclus dans l'analyse du DCIR et modalité de traitement	57
IV.1.1.1.2	Données de survie en vie réelle estimées chez les patients inclus dans l'analyse du DCIR	59
IV.1.1.1.3	Analyse critique de l'estimation de la survie en vie réelle	59
IV.1.1.2	Survie estimée à partir des données d'essai	60
IV.1.1.2.1	Résultats de la reconstruction des données individuelles	60
IV.1.1.2.2	Évaluation de l'hypothèse d'un rapport de risques instantanés constant	63
IV.1.1.2.3	Analyse critique des résultats de l'évaluation de l'hypothèse d'un rapport de risques instantanés constant	63
IV.1.1.3	Résultats des ajustements paramétriques	63
IV.1.1.3.1	Ajustements paramétriques aux courbes de SSP et de SG issues de l'essai COMPARZ	63
IV.1.1.3.2	Ajustements paramétriques aux courbes de la SG et de la SSP du bras IFN- α issues de l'essai Pivot sunitinib	64
IV.1.1.3.3	Ajustements paramétriques aux courbes de SG et de SSP du bras IFN- α issues de l'analyse du DCIR	64
IV.1.1.4	Résultats des extrapolations à long terme	65
IV.1.1.4.1	Analyse critique de l'estimation des courbes de survie à partir de la littérature et de l'extrapolation des données	67
IV.1.2	<i>Probabilité cumulée de survenue des effets indésirables</i>	68
IV.1.3	<i>Paramètres des coûts</i>	68
IV.1.3.1	Coûts valorisés à partir de la littérature et de l'analyse du PMSI et d'OA	69
IV.1.3.1.1	Coût des transports et coût d'administration des traitements	69
IV.1.3.1.2	Coûts des traitements de deuxième ligne	69
IV.1.3.1.3	Analyse critique de l'estimation du coût de traitement	70
IV.1.3.1.4	Coûts liés au suivi des patients atteints d'un CRM	70
IV.1.3.1.4.i	Coûts de la fin de vie et des effets indésirables	70
IV.1.3.2	Coûts en vie réelle	71
IV.1.3.2.1	Coûts dans l'état pré-progression	71
IV.1.3.2.1.i	Coût des médicaments anticancéreux	71
IV.1.3.2.1.ii	Coûts médicaux de suivi	72
IV.1.3.2.1.iii	Coûts non médicaux	72
IV.1.3.2.2	Coûts dans l'état post progression	73
IV.1.3.2.2.i	Coûts médicaux de suivi	73
IV.1.3.2.2.ii	Coûts non médicaux	74
IV.1.3.2.3	Analyse critique des résultats de la valorisation des coûts à partir du DCIR	74
IV.2	PRÉSENTATION DES <i>SCENARI</i> ET DES RÉSULTATS DES ANALYSES D'EFFICIENCE	76
IV.2.1	<i>Scénario 1 : Efficience estimée à partir de données de comparaison directe</i>	76
IV.2.1.1	Caractéristiques de la population simulée	76

IV.2.1.2 Principales données utilisées en analyse de référence	76
IV.2.1.3 Résultats de l'analyse de référence du scénario 1	77
IV.2.1.4 Résultats des analyses de sensibilité du scénario 1	79
IV.2.1.4.1 Analyses de sensibilité déterministes	79
IV.2.1.4.2 Analyses de sensibilité probabilistes	80
<i>IV.2.2 Scénario 2 : Efficience estimée à partir des données d'essai à travers une comparaison indirecte</i>	<i>86</i>
IV.2.2.1 Caractéristiques de la population simulée	86
IV.2.2.2 Principales données utilisées en analyse de référence	86
IV.2.2.3 Résultats de l'analyse de référence du scénario 2	87
IV.2.2.4 Résultats des analyses de sensibilité du scénario 2	89
IV.2.2.4.1 Analyses de sensibilité déterministes	89
IV.2.2.4.2 Analyses de sensibilité probabilistes	90
<i>IV.2.3 Scénario 3 : Efficience estimée en vie réelle</i>	<i>94</i>
IV.2.3.1 Caractéristiques de la population simulée	94
IV.2.3.2 Principales données utilisées en analyse de référence	94
IV.2.3.3 Résultats de l'analyse de référence du scénario 3	95
IV.2.3.4 Résultats des analyses de sensibilité du scénario 3	96
IV.2.3.4.1 Analyses de sensibilité déterministes	96
IV.2.3.4.2 Analyses de sensibilité probabilistes	97
IV.3 COMPARAISON DES SCENARII ENTRE EUX	102
CHAPITRE V DISCUSSION ET PERSPECTIVES	104
V.1 L'EFFICIENCE FONDÉE SUR LES DONNÉES ISSUES D'UNE COMPARAISON DIRECTE	105
V.2 L'EFFICIENCE FONDÉE SUR LES DONNÉES ISSUES D'UNE COMPARAISON INDIRECTE	106
V.3 LES LIMITES RELATIVES AUX SCENARII 1 ET 2.	106
V.4 IMPACT SUR LES RÉSULTATS D'EFFICIENCE DE L'UTILISATION DE DONNÉES DE COMPARAISON INDIRECTE VERSUS L'UTILISATION DES DONNÉES DE COMPARAISON DIRECTE	107
V.5 IMPACT DES COÛTS ESTIMÉS EN VIE RÉELLE	109
V.6 EFFICIENCE EN VIE RÉELLE	110
V.7 IMPACT DE L'EFFICIENCE EN VIE RÉELLE	112
V.8 INTÉRÊT ET LIMITES DU DCIR POUR L'EME	113
V.9 QUELLE EST LA SOURCE DE DONNÉES LA PLUS ADAPTÉE ?	115
V.10 CONCLUSION	116
ANNEXES	117
RÉFÉRENCES	160

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1	RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DU CARCINOME RÉNAL À CELLULES CLAIRES MÉTASTATIQUE	28
TABLEAU 2	DIFFÉRENTS <i>SCENARII</i> ÉVALUÉS	30
TABLEAU 3	SOURCES DE DONNÉES CLINIQUES UTILISÉES DANS LE MODÈLE	36
TABLEAU 4	SYNTHÈSE DES DONNÉES AUXQUELLES UNE DISTRIBUTION PARAMÉTRIQUE A ÉTÉ APPLIQUÉE	41
TABLEAU 5	HAZARD RATIOS UTILISÉS DANS LE MODÈLE	41
TABLEAU 6	PRIX DES THÉRAPIES CIBLÉES	44
TABLEAU 7	RESSOURCES CONSOMMÉES PAR ÉTAT DE SANTÉ	46
TABLEAU 8	DONNÉES D'UTILITÉ UTILISÉES EN ANALYSE DE RÉFÉRENCE	51
TABLEAU 9	DONNÉES D'UTILITÉ UTILISÉES DANS LES ÉVALUATIONS MÉDICO-ÉCONOMIQUES PUBLIÉES	52
TABLEAU 10	DESCRIPTION DES ANALYSES DE RÉFÉRENCE DES DIFFÉRENTS <i>SCENARII</i>	53
TABLEAU 11	PARAMÈTRES PRIS EN COMPTE DANS LES ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES ET LEURS VARIATIONS	55
TABLEAU 12	DESCRIPTION DES ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES BI-VARIÉES ET MULTIVARIÉES	55
TABLEAU 13	PARAMÈTRES PRIS EN COMPTE DANS LES ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	56
TABLEAU 14	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS INCLUS DANS L'ANALYSE DU DCIR	58
TABLEAU 15	COMPARAISON DES MÉDIANES DE SURVIE ET DES HAZARD RATIOS RECONSTRUITS ET PUBLIÉS	61
TABLEAU 16	RÉSULTATS DE L'AJUSTEMENT PARAMÉTRIQUE AUX COURBES DE SSP ET DE SG ISSUES DE COMPARZ	64
TABLEAU 17	RÉSULTATS DE L'AJUSTEMENT PARAMÉTRIQUE AUX COURBES DE SG ET DE SSP DE L'IFN-A	64
TABLEAU 18	RÉSULTATS DE L'AJUSTEMENT PARAMÉTRIQUE AUX COURBES DE SG ET DE SSP DE SUNITINIB ISSUES DU DCIR	65
TABLEAU 19	ESTIMATION DE LA PROBABILITÉ CUMULÉE DE SURVENUE DES EFFETS INDÉSIRABLES	68
TABLEAU 20	COÛT D'ADMINISTRATION DES TRAITEMENTS	69
TABLEAU 21	DISTRIBUTION DES PATIENTS PAR MOLÉCULE DE DEUXIÈME LIGNE ET SYNTHÈSE DU COÛT D'ACQUISITION	69
TABLEAU 22	COÛT DE FIN DE VIE ESTIMÉ À PARTIR DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE ET DE L'ANALYSE DU PMSI	70
TABLEAU 23	COÛTS DES EFFETS INDÉSIRABLES CALCULÉS À PARTIR DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE ET DE L'ANALYSE DU PMSI	71
TABLEAU 24	COÛT EN VIE RÉELLE DES TRAITEMENTS ÉVALUÉS PAR PATIENT PAR MOIS	71
TABLEAU 25	COÛTS MÉDICAUX DE SUIVI EN VIE RÉELLE POUR L'ÉTAT PRÉ-PROGRESSION	72
TABLEAU 26	COÛTS NON MÉDICAUX EN VIE RÉELLE POUR L'ÉTAT PRÉ-PROGRESSION	73
TABLEAU 27	COÛT DE SUIVI EN VIE RÉELLE POUR L'ÉTAT POST PROGRESSION	73
TABLEAU 28	COÛT NON MÉDICAUX EN VIE RÉELLE POUR L'ÉTAT POST PROGRESSION	74
TABLEAU 29	CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION SIMULÉE DANS LE SCÉNARIO 1	76
TABLEAU 30	PRINCIPALES DONNÉES UTILISÉES EN ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 1	77
TABLEAU 31	SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DE L'ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 1	78
TABLEAU 32	RÉSULTATS DES ANALYSES DE SENSIBILITÉ, BI-VARIÉES ET MULTI-VARIÉES, DU SCÉNARIO 1	82
TABLEAU 33	PRINCIPALES DONNÉES UTILISÉES EN ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 2	86
TABLEAU 34	SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DE L'ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 2	88
TABLEAU 35	RÉSULTATS DES ANALYSES DE SENSIBILITÉ BI-VARIÉES ET MULTI-VARIÉES DU SCÉNARIO 2	91
TABLEAU 36	PRINCIPALES DONNÉES UTILISÉES EN ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 3	94
TABLEAU 37	SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DE L'ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 3	96
TABLEAU 38	ANALYSES DE SENSIBILITÉ BI-VARIÉES ET MULTIVARIÉES DU SCÉNARIO 3	99
TABLEAU 39	SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ANALYSES DE RÉFÉRENCE DES TROIS <i>SCENARII</i> ÉVALUÉS	103

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1	ILLUSTRATION DU PRINCIPE DES COMPARAISONS INDIRECTES	21
FIGURE 2	REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DE LA STRUCTURE DU MODÈLE	31
FIGURE 3	EXEMPLE DU CALCUL DU TEMPS PASSÉ DANS CHAQUE ÉTAT DE SANTÉ	32
FIGURE 4	ALGORITHME D'EXTRACTION DES DONNÉES DU DCIR	38
FIGURE 5	ALGORITHME D'EXTRACTION DES DONNÉES DU PMSI-MCO	48
FIGURE 6	SSP ET SG DE SUNITINIB ET DE PAZOPANIB ISSUES DU DCIR	59
FIGURE 7	COMPARAISON DES COURBES DE KAPLAN MEIER DE SSP ET SG RECONSTRUITES ET PUBLIÉES	62
FIGURE 8	ILLUSTRATION DU $-\log(-\log(S(t)))$ SUR $\log(t)$ POUR LA SSP ET LA SG ISSUES DE COMPARZ	63
FIGURE 9	EXTRAPOLATION À LONG TERME DES COURBES DE SG DE SUNITINIB À PARTIR DES DONNÉES DE L'ESSAI COMPARZ	65
FIGURE 10	EXTRAPOLATION À LONG TERME DES COURBES DE SG DE PAZOPANIB À PARTIR DES DONNÉES DE L'ESSAI COMPARZ	66
FIGURE 11	EXTRAPOLATION À LONG TERME DES COURBES DE SG DE L'IFN-A À PARTIR DES DONNÉES DE L'ESSAI PIVOT DE SUNITINIB	66
FIGURE 12	EXTRAPOLATION À LONG TERME DES COURBES DE SG DE SUNITINIB À PARTIR DES DONNÉES DE SURVIE DÉRIVÉES DU DCIR	67
FIGURE 13	SSP ET SG ESTIMÉES PAR LE MODÈLE EN ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 1	78
FIGURE 14	DIAGRAMME EN TORNADE DU SCÉNARIO 1	80
FIGURE 15	COURBES D'ACCEPTABILITÉ POUR L'ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 1	81
FIGURE 16	SSP ET SG ESTIMÉES PAR LE MODÈLE EN ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 2	88
FIGURE 17	DIAGRAMME EN TORNADE DU SCÉNARIO 2	89
FIGURE 18	COURBES D'ACCEPTABILITÉ POUR L'ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 2	90
FIGURE 19	SSP ET SG ESTIMÉES PAR LE MODÈLE EN ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 3	95
FIGURE 20	DIAGRAMME EN TORNADE DU SCÉNARIO 3	97
FIGURE 21	COURBES D'ACCEPTABILITÉ ISSUES DE L'ANALYSE PRINCIPALE DU SCÉNARIO 3	98

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1	REVIEW DE LA LITTÉRATURE DES ÉVALUATIONS MÉDICO-ÉCONOMIQUES EN PREMIÈRE LIGNE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DU REIN MÉTASTATIQUE	117
ANNEXE 2	COMPARZ	125
ANNEXE 3	ESSAI PIVOT DE SUNITINIB	127
ANNEXE 4	COMPARAISON INDIRECTE DE COMPARANT PAZOPANIB À SUNITINIB	129
ANNEXE 5	PRÉSENTATION DU DATAMART CONSOMMATION INTER-RÉGIMES	132
ANNEXE 6	L'ESSAI PIVOT DE PAZOPANIB	134
ANNEXE 7	LE PROGRAMME DE MÉDICALISATION DU SYSTÈME D'INFORMATION	137
ANNEXE 8	LA BASE ONCOLOGY ANALYZER	140
ANNEXE 9	MÉTHODE DE VALORISATION DES COÛTS DANS LE PMSI DE LA PERSPECTIVE DE L'ASSURANCE MALADIE	143
ANNEXE 10	DIAGRAMME D'INCLUSION DES PATIENTS DANS L'ANALYSE DU DCIR	145
ANNEXE 11	MODALITÉ DE TRAITEMENT EN VIE RÉELLE CHEZ LES 327 PATIENTS INCLUS DANS L'ANALYSE DU DCIR	146
ANNEXE 12	AJUSTEMENT PARAMÉTRIQUE AUX COURBES DE KAPLAN MEIER DE LA SG DE PAZOPANIB ISSUES DE COMPARZ ET DU RISQUE CUMULÉ	147
ANNEXE 13	AJUSTEMENT PARAMÉTRIQUE AUX COURBES DE KAPLAN MEIER DE LA SG DE SUNITINIB ISSUES DE COMPARZ ET DU RISQUE CUMULÉ	148
ANNEXE 14	AJUSTEMENT PARAMÉTRIQUE AUX COURBES DE KAPLAN MEIER DE LA SSP DE PAZOPANIB ISSUES DE COMPARZ ET DU RISQUE CUMULÉ	149
ANNEXE 15	AJUSTEMENT PARAMÉTRIQUE AUX COURBES DE KAPLAN MEIER DE LA SSP DE SUNITINIB ISSUES DE COMPARZ ET DU RISQUE CUMULÉ	150
ANNEXE 16	AJUSTEMENT PARAMÉTRIQUE AUX COURBES DE KAPLAN MEIER DE LA SG DE L'IFN-A ISSUES DE L'ESSAI PIVOT DE SUNITINIB ET DU RISQUE CUMULÉ	151
ANNEXE 17	AJUSTEMENT PARAMÉTRIQUE AUX COURBES DE KAPLAN MEIER DE LA SSP DE L'IFN-A ISSUES DE L'ESSAI PIVOT DE SUNITINIB ET DU RISQUE CUMULÉ	152
ANNEXE 18	AJUSTEMENT PARAMÉTRIQUE AUX COURBES DE KAPLAN MEIER DE LA SG DE SUNITINIB ISSUES DU DCIR ET DU RISQUE CUMULÉ	153
ANNEXE 19	AJUSTEMENT PARAMÉTRIQUE AUX COURBES DE KAPLAN MEIER DE LA SSP DE SUNITINIB ISSUES DU DCIR ET DU RISQUE CUMULÉ	154
ANNEXE 20	DIAGRAMME D'INCLUSION DES PATIENTS DANS L'ANALYSE DE LA BASE ONCOLOGY ANALYZER	155
ANNEXE 21	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS DANS LA BASE ONCOLOGY ANALYZER	156
ANNEXE 22	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS INCLUS DANS L'ANALYSE DU PMSI	158
ANNEXE 23	PLAN COÛT-EFFICACITÉ DE PAZOPANIB <i>VERSUS</i> SUNITINIB DE L'ANALYSE PRINCIPALE DU SCÉNARIO 1	159

ABRÉVIATIONS

ACE	Analyse Coût-Efficacité
ACU	Analyse Coût-Utilité
AFU	Association Française d'Urologie
AIC	Akaike Information Criterion
ALD	Affection Longue Durée
AM	Assurance Maladie
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATIH	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
BIC	Bayesian Information Criterion
BMN	Bénéfice Monétaire Net
BPCO	Broncho Pneumopathie Obstructive
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM-10	Classification Internationale des Maladie-10 ^e révision
CMD	Catégorie Majeure de Diagnostic
CMU-C	Couverture Maladie Universelle Complémentaire
CRM	Cancer du rein métastatique
DAS	Diagnostic Associé Significatif
DCIR	Datamart de Consommation Inter-Régime
DIP	Dialyse Péritonéale
DMI	Dispositif Médical Implantable
DP	Diagnostic Principal
DR	Diagnostic Relié
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGB	Échantillon Généraliste des Bénéficiaires
EI	Effet indésirable
EME	Évaluation Médico-Économique
EQ-5D	EuroQoL-5D
ESPIC	Établissements de Santé Privés d'Intérêt Collectif
FIDES	Facturation Individuelle des Établissements de Santé
FINESS	Fichier National Des Établissements Sanitaires Et Sociaux
GHM	Groupe Homogène de Malades
GHS	Groupe Homogène de Séjours
HAD	Hospitalisation À Domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard Ratio
HTA	Hypertension Artérielle
IFN- α	Interféron Alpha
INCa	Institut National du Cancer

IPC	Indice de Prix à la Consommation
IPCW	Inverse Probability-of-Censoring Weights
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
JO	Journal officiel
KM	Kaplan Meier
LY	Life Years
MCO	Médecine Chirurgie Obstétrique
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NN	Néonatalogie
NS	Non Spécifié
OA	Oncology Analyzer
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
ORR	Objective Response Rate
PFLY	Progression Free Survival Life Years
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PPLY	Post Progression Life Years
PPPM	Par Patient Par Mois
QALY	Quality Adjusted Life Years
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RDCR	Ratio Différentiel Coût Résultat
REP	Réanimation Pédiatrique
RPFST	Rank Preserving Structural Failure Time
RSA	Résumé de Sortie Anonyme
RSS	Résumé de Sortie Standardisé
RUM	Résumé d'Unité Médicale
SG	Survie Globale
SNIIRAM	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
SPP	Survie Post Progression
SRC	Supplément Surveillance Continue
SSP	Survie Sans Progression
SSR	Soins de Suite ou de Réadaptation
STF	Supplément de soins intensifs,
TAP	Transports Assis professionnalisés
TKI	Tyrosin Kinase Inhibitor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VHL	Von Hippel Lindau

CHAPITRE I

INTRODUCTION

I.1 CONTEXTE

L'avènement des thérapies ciblées a permis d'augmenter la survie des patients souffrant de cancers et d'améliorer leur qualité de vie, avec un coût de traitement largement plus élevé que pour les chimiothérapies conventionnelles. Ainsi, dans l'objectif de maîtriser les dépenses de santé et d'optimiser l'allocation des ressources, les décideurs impliqués dans le remboursement des innovations accordent de plus en plus d'importance à l'évaluation de l'efficacité des traitements innovants.

L'Évaluation Médico-Économique (EME) propose un outil d'aide à la décision. L'EME repose principalement sur deux approches jugées fondamentalement différentes et qui peuvent aboutir à des décisions différentes [1,2]:

- l'approche dite « *Welfarist* » cherche à maximiser l'utilité au niveau collectif sous contrainte budgétaire. Cette approche repose principalement sur les analyses coût-bénéfice;
- l'approche dite « *Extra-Welfarist* » cherche à maximiser les conséquences en termes de santé dans un contexte de contrainte budgétaire. Cette approche repose principalement sur les analyses coût-efficacité et les analyses coût-utilité.

Bien que l'approche « *Extra-Welfarist* » est l'approche recommandée par de nombreuses agences réglementaires, rien ne laisse présager que cette approche est plus pertinente que l'approche « *Welfarist* » [3]. Néanmoins vu que l'approche « *Extra-Welfarist* » est la plus utilisée, dans cette thèse nous nous intéressons particulièrement aux analyses coût-utilité qui reposent le plus souvent sur des modèles mathématiques nécessitant l'utilisation de données cliniques (efficacité, tolérance), économiques et de qualité de vie.

L'EME est souvent réalisée lors de la mise sur le marché d'un nouveau produit. De ce fait, les seules données existantes proviennent des essais cliniques, de la littérature et des dires d'experts. Parmi les difficultés d'utilisation des EME pour la décision publique, nous examinons, plus particulièrement, la validité externe des résultats des essais.

Il est souvent difficile d'extrapoler les résultats des essais à la population traitée dans la pratique clinique [4]. De plus, bien qu'il existe des méthodes permettant de redresser l'échantillonnage de la population de l'essai et d'imputer à la population cible réelle la taille d'effet attendue, à ce jour, ces méthodes sont rarement utilisées [5].

Les modèles médico-économiques sont sensibles aux paramètres cliniques, économiques et de qualité de vie utilisés ainsi qu'aux méthodes employées pour les estimer [6–8]. Seferina *et al.* ont comparé trois *scenarii* dans lesquels ils ont fait varier les sources de données cliniques : 1) données d'essais, 2) données basées sur les recommandations de prise en charge de la pathologie et 3) données en vie réelle ; l'étude a montré que le Ratio Différentiel Coût Résultat (RDCR) dépend de la source de données utilisée [9]. De même Khor *et al.* ont réalisé une étude coût-efficacité basée sur des données en vie réelle. Ils ont constaté que les études coût-efficacité peuvent aboutir à des résultats différents selon leur source : pratique clinique, essais cliniques ou dires d'experts [10].

De ce fait, les décideurs accordent une importance accrue à l'évaluation de l'efficacité en vie réelle [11]. Cela nécessite la disponibilité de ces dernières et donc la mise en place de registres, bases de données spécifiques à la pathologie qui peut s'avérer onéreux et difficile à mettre en place.

Lors des EME basées sur les essais, les données cliniques d'efficacité sont généralement recueillies à l'occasion d'essais cliniques randomisés comparant un traitement A à un traitement B [12]. Ce type d'approche, également nommé « comparaison directe », est considéré comme la référence en matière d'évaluation des technologies de santé [12]. Cependant, pour des raisons éthiques ou de faisabilité, il n'est pas toujours possible de disposer des données de comparaison directe. Il existe donc une approche alternative, appelée « comparaison indirecte » qui permet de comparer l'efficacité de deux traitements A et B à partir des résultats d'essais conduits séparément (Figure 1).

Pour qu'une comparaison indirecte puisse être réalisée, il faut disposer de l'efficacité relative de chacun des deux traitements par rapport à un comparateur commun [12]. Ce type d'approche consiste à collecter l'ensemble des données issues de plusieurs essais cliniques et à les analyser à l'aide d'outils statistiques adéquats [12].

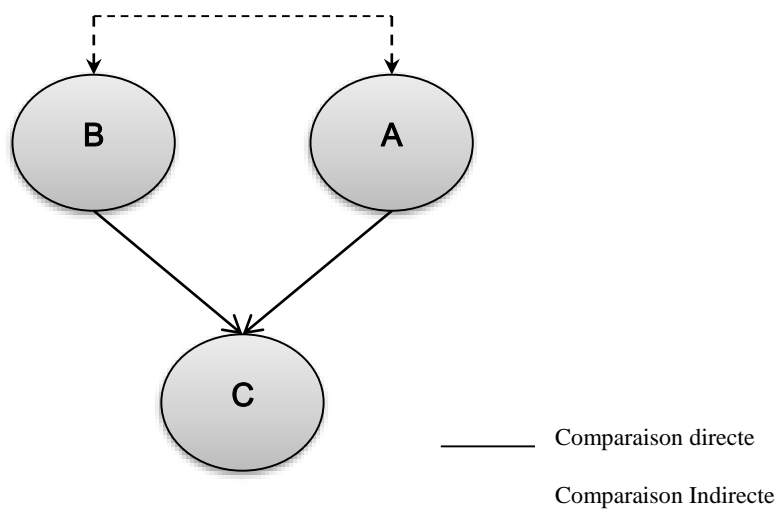


FIGURE 1 ILLUSTRATION DU PRINCIPE DES COMPARAISONS INDIRECTES

Face à la rareté des comparaisons directes entre médicaments concurrents, dans de nombreux domaines thérapeutiques, on note une utilisation croissante des comparaisons indirectes dans

l'évaluation des technologies de santé [12]. Cette évolution est particulièrement importante dans des domaines tels que l'oncologie où l'évolution rapide et le développement concomitant des traitements peut contribuer à rendre de plus en plus difficile la mise en œuvre de comparaisons directes. La cohérence entre les résultats issus de comparaisons indirectes et ceux issus de comparaisons directes peut dépendre de la méthode utilisée et doit toujours être évaluée [13,14]. Ainsi, l'utilisation de données issues de comparaisons indirectes *versus* celle issues de comparaisons directes peut avoir un impact sur les résultats d'efficience et par conséquent sur la décision.

En effet, Adams et *al.* ont démontré que le choix du modèle de comparaison indirecte peut affecter les résultats des modèles médico-économiques [6]. Lueza et *al.* ont relevé que les différentes techniques d'estimation de la survie à partir d'une méta-analyse sur données individuelles peut avoir un impact sur les résultats médico-économiques [8].

I.2 OBJECTIFS DE LA THÈSE

En oncologie, la décision d'adopter une nouvelle stratégie est souvent basée sur une EME réalisée sur des données d'efficacité issues de comparaisons indirectes et de données de coûts collectés à partir de diverses sources de données (analyse de la base Programme de Médicalisation du Système d'Information associé aux dires d'experts et à une recherche de la littérature). Depuis, la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, les bases de données médico-administratives telles que le Datamart de Consommation Inter-Régimes (DCIR) deviennent plus accessibles. Ainsi, il devient possible d'utiliser cette base de données pour évaluer l'efficience en vie réelle des produits en oncologie.

Dans ce contexte, cette thèse vise à comparer les résultats des EME basées sur les comparaisons directes, dites essais face-à-face à l'efficience en vie réelle et les résultats des EME basées sur les essais face-à-face *versus* celles basées sur des comparaisons indirectes. Nous pourrions ainsi comparer les informations proposées aux décideurs selon que nous disposons :

- de données d'efficacité collectées à travers un essai en face-à-face ou à travers une comparaison indirecte ;
- d'un accès au DCIR et donc aux données d'efficacité et de coûts collectées en vie réelle.

Outre l'évaluation de l'impact, sur les résultats d'efficience, de l'utilisation de sources de données différentes pour l'EME, nous chercherons à travers ce travail à évaluer les avantages et les limites de l'utilisation du DCIR pour l'évaluation médico-économique des produits de santé.

Pour répondre aux objectifs de la thèse, nous prendrons comme exemple l'EME de pazopanib *versus* sunitinib, deux thérapies ciblées indiquées dans le traitement du Cancer du Rein Métastatique (CRM). Nous avons choisi cette étude de cas pour deux raisons :

- la première est l'existence d'un essai clinique qui compare ces deux traitements chez les patients atteints d'un CRM et naïfs aux traitements systémiques ;
- la deuxième est la possibilité d'extraire les données de consommation de ressources à partir du DCIR au moment où nous avons commencé ce travail. En effet, sunitinib est admis au remboursement depuis 2005 ; et pazopanib depuis 2013.

Pour évaluer l'impact des différentes sources de données sur les résultats d'efficience, nous avons utilisé un modèle partitionné de survie et avons analysé les résultats issus de trois *scenarii* différents :

- scénario comparaison directe, dit scénario 1, dans lequel les données d'efficacité sont issues d'un essai face-face comparant pazopanib à sunitinib. Les données de coûts sont collectées à travers de multiples sources de données facilement accessibles à l'industriel ;
- scénario comparaison indirecte, dit scénario 2, dans lequel les données d'efficacité sont issues d'une comparaison indirecte publiée. Les données de coûts sont collectées à travers de multiples sources de données facilement accessibles à l'industriel ;
- scénario vie réelle, dit scénario 3, dans lequel les données d'efficacité et de coûts sont issues d'une analyse du DCIR.

Afin de déterminer les paramètres du modèle d'efficience, nous avons réalisé trois études :

- deux analyses rétrospectives de coûts chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique. La première avait pour objectif d'évaluer le coût de la prise en charge hospitalière et d'évaluer les inégalités d'accès aux molécules onéreuses à l'hôpital ; la seconde visait à évaluer le coût de la prise en charge globale (ville, hôpital), ainsi que la survie, et à décrire la pratique clinique chez les patients traités par une première ligne de thérapies ciblées ;
- une étude rétrospective sur une base de données privée visant à décrire les modalités de traitement et la tolérance chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique et traités par des thérapies ciblées.

Dans ce manuscrit, nous décrirons uniquement les méthodologies de ces études et les résultats en lien avec le modèle médico-économique utilisé. Plus de détails sur ces études pourront être trouvés dans les publications princeps dont les références sont présentées dans la section « valorisation scientifique dans le cadre de la thèse ».

I.3 PLAN DE LA THÈSE

L'épidémiologie et la prise en charge du cancer du rein seront décrites dans le chapitre 2. Les matériels et méthodes que nous avons utilisés dans cette thèse, seront détaillés dans le chapitre 3. Dans ce chapitre, le modèle d'efficience utilisé, les *scenarii* évalués et les études que nous avons réalisées pour dériver les différents paramètres du modèle seront décrits. Par la suite, les résultats issus de cette thèse seront décrits dans le chapitre 4. Ce chapitre est scindé en deux sous-chapitres, le premier décrira

les résultats relatifs aux paramètres du modèle estimés à partir des études décrites dans le chapitre 3. Dans ce sous-chapitre, et parce que la clarté de l'étude le requiert, nous ferons brièvement une analyse critique des résultats relatifs aux paramètres utilisés dans le modèle. Dans le deuxième sous-chapitre, les résultats d'efficience des différents *scenarii* seront synthétisés. Enfin, nous discuterons les résultats issus des travaux constituant cette thèse et présenterons les intérêts et les limites du DCIR pour l'EME.

CHAPITRE II

LE CANCER DU REIN

II.1 LE CANCER DU REIN

Le cancer du rein est une multiplication anarchique de cellules rénales. Au départ, les cellules cancéreuses sont localisées au niveau du rein, on parle de cancer localisé. Lorsque la tumeur n'est pas traitée, les cellules tumorales peuvent s'étendre au-delà du rein et toucher d'autres organes, on parle alors de cancer métastatique [15].

En fonction des caractéristiques histologiques et cytogénétiques de la tumeur, on décrit différents types de cancer du rein [16]. Le carcinome rénal est une tumeur maligne qui se développe à partir des cellules du parenchyme rénal. Il représente 80 % à 85 % des tumeurs du rein et se subdivise en quatre catégories en fonction du type histologique [16,17]:

- le carcinome à cellules claires représente 70 % des carcinomes rénaux. Il est caractérisé par une mutation au niveau du gène suppresseur de tumeur Von Hippel-Lindau (VHL) et par un mauvais pronostic ;
- le carcinome tubulopapillaire représente 10 % à 15 % des cancers du rein ;
- le carcinome à cellules chromophobes représente 5 % des tumeurs du rein ;
- le carcinome des tubes collecteurs de Bellini est une tumeur agressive qui représente moins de 1 % des cancers du rein et se caractérise par un pronostic très sombre.

Dans ce document, nous nous intéressons uniquement au carcinome rénal à cellules claires.

II.2 ÉPIDÉMIOLOGIE

Le cancer du rein représente 3 % de l'ensemble des cancers [15]. C'est une tumeur qui touche deux fois plus d'hommes que de femmes avec un âge moyen au diagnostic estimé à 65 ans [15]. En France en 2015, il y avait 13 282 nouveaux cas de cancer du rein et 4 493 décès liés à cette maladie, ce qui représente 3 % de l'ensemble des décès imputables au cancer [15]. Le diagnostic d'un carcinome rénal se fait de manière fortuite grâce à la tomodensitométrie et à l'échographie [18]. Au moment du diagnostic, près de 30 % des patients présentent une tumeur avancée ou métastatique. Or, 25 % à 40 %

des patients ayant subi une néphrectomie^a récidivent et développent un cancer avancé ou métastatique [17,18]. Le taux de survie globale à cinq ans était de 10 % avant l'avènement des thérapies ciblées [19]. L'introduction des thérapies ciblées a permis d'améliorer la survie des patients atteints d'un cancer du rein métastatique. En effet, une étude réalisée chez 251 patients traités par une thérapie ciblée entre décembre 2005 et janvier 2009 a montré qu'au bout de cinq ans, environ 28 % des patients étaient encore en vie [19].

II.3 PRISE EN CHARGE

L'ablation du rein, également appelée néphrectomie reste le traitement de référence du cancer du rein localisé ou localement avancé. Malgré le traitement chirurgical, considéré comme curatif, 25 % à 40 % des patients rechutent et développent un cancer métastatique [17,18].

Jusqu'à l'avènement des thérapies ciblées, le cancer du rein métastatique était réfractaire à la chimiothérapie [20]. L'immunothérapie (Interféron alpha (IFN- α) et Interleukine-2 (IL-2)), également appelée traitement par administration de cytokines, a longtemps été la seule option thérapeutique. Mais, la réponse tumorale à l'immunothérapie n'était que d'environ 12,5 % [21].

Actuellement, la prise en charge des patients atteints d'un CRM repose sur les thérapies ciblées, souvent administrées par voie orale. Les premiers traitements systémiques administrés sont appelés traitements de première ligne. En cas de progression ou de non réponse au traitement, d'autres lignes de traitement peuvent être proposées. On parle alors de traitement de deuxième ligne et ainsi de suite.

Depuis 2005, huit thérapies ciblées ont été approuvées dans le traitement du carcinome rénal à cellules claires :

- quatre inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) : sunitinib, pazopanib, sorafenib et axitinib ;
- deux inhibiteurs de la cible de la rapamycine (mTOR) : everolimus et temsirolimus ;
- un facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR): bevacizumab ;
- un anticorps anti-PD1 : nivolumab.

La mise sur le marché de ces thérapies ciblées a révolutionné la prise en charge et a contribué à l'amélioration de la survie des patients atteints d'un CRM [22]. En effet, l'efficacité et la tolérance des thérapies ciblées indiquées dans le cancer du rein métastatique ont été largement évaluées lors des essais cliniques et d'études en vie réelle.

Les études cliniques ont montré une amélioration de la Survie Sans Progression (SSP) sans toutefois montrer une réelle augmentation de la Survie Globale (SG) [23–26]. Malgré une importante variabilité,

^a La néphrectomie est l'ablation de tout ou une partie d'un ou des reins.

les études en vie réelle suggèrent que la SSP est proche de celle observée dans les essais cliniques [27,28]. Néanmoins, nous observons une grande variabilité de la SG en vie réelle selon les études [22,25,27,29].

En effet, la SSP observée dans les essais cliniques variait entre 9,5 mois et 11 mois chez les patients traités par une première ligne de sunitinib et entre 8,4 mois et 11,1 mois chez ceux traités par pazopanib [24,30,31]. En France, en vie réelle, la SSP chez les patients traités par une première ligne de pazopanib était de 10,7 mois et la SSP chez ceux traités par une première ligne de sunitinib variait entre 8,4 et 13,7 mois [25,29,32]. Comme mentionné dans le paragraphe précédent la SG en vie réelle en France est inférieure à celle observée dans les essais. Ainsi, en vie réelle la SG était de 21,1 mois chez les patients traités par une première ligne de pazopanib et variait entre de 14,7 mois et 23,6 mois chez ceux traités par une première ligne de sunitinib [25,29]. Alors que la SG observée dans les essais variait entre 26,4 mois et 29,3 mois chez ceux traités par sunitinib et entre 22,9 mois et 28,4 mois chez ceux traités par pazopanib [23,31,33].

L'Association Française d'Urologie (AFU) a mis à jour les recommandations de prise en charge du cancer du rein métastatique. Il en ressort qu'en première ligne de traitement du cancer du rein localement avancé ou métastatique, le standard thérapeutique est fonction du pronostic [34]. Les recommandations de traitements systémiques sont synthétisées dans le tableau 1.

La prise en charge du CRM repose de manière générale sur des traitements administrés par voie orale ce qui pose des problèmes d'observance. En effet, l'observance des patients atteints de CRM et traités par des thérapies orales varie entre 74 % et 95 % [35,36]. Par ailleurs, les problèmes d'observance impactent l'efficacité des traitements en termes de SSP et par conséquent peuvent avoir un impact sur l'évaluation médico-économique des anticancéreux oraux [36,37]. Ainsi, les problèmes d'observance peuvent contribuer à rendre les résultats des EME des anticancéreux oraux difficilement généralisables à la population traitée en vie réelle ce qui accentue l'importance des EME en vie réelle.

**TABLEAU 1 RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES
DU CARCINOME RÉNAL À CELLULES CLAIRES MÉTASTATIQUE**

Ligne de traitement	Pronostic	Traitements standards	Autres options
1 ^{re} ligne	Pronostic bon ou intermédiaire	Sunitinib Bevacizumab+IFN- α Pazopanib	IL2 haute dose Sorafenib Bevacizumab+faible dose d' IFN- α
	Mauvais pronostic	Temsirolimus	Sunitinib Sorafenib Pazopanib
2 ^e ligne	Post cytokines	Axitinib Sorafenib Pazopanib	Sunitinib
	Post-TKI anti-VEGFRs	Nivolumab Cabozantinib*	Axitinib Everolimus Sorafenib
3 ^e ligne	Post-deux TKI anti VEGFRs	Nivolumab Cabozantinib	Everolimus
	Post-TKI anti-VEGFR et Mtor	Sorafenib Nivolumab Cabozantinib	Autres TKI anti-VEGFR TKI prescrit au début
	Post-TKI VEGFR / Nivolumab	Cabozantinib	Axitinib Everolimus
	Post-TKI anti-VEGFR/ Cabozantinib	Nivolumab	Everolimus Axitinib

* Cabozantinib avis positif de la Committee for Medicinal Products for Human Use.
Source : Tableau adapté de la publication de Bensalah et *al.*.

CHAPITRE III

MATÉRIELS ET MÉTHODES

L'analyse proposée est une évaluation de type coût-utilité. L'objectif est de déterminer l'impact des sources de données utilisées (comparaison directe, comparaison indirecte et vie réelle) sur les résultats de l'EME.

Cette analyse est basée sur le calcul de l'efficience en première ligne de traitement par pazopanib *versus* sunitinib, chez les patients français atteints d'un cancer du rein localement avancé ou métastatique à cellules claires. Nous avons choisi cette étude de cas puisque ces deux produits ont été évalués à la fois dans un essai face-face et à travers une comparaison indirecte [31,38].

Pour estimer les paramètres utilisés dans les différents *scenarii*, nous avons eu recours à l'analyse de trois bases de données, à savoir : le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information-Médecine Chirurgie Obstétrique et Odontologie (PMSI-MCO), le Datamart de Consommation Inter-Régimes (DCIR), et la base Oncology Analyzer (OA) de la société QuintilesIMS (IQVIA).

Afin d'identifier les hypothèses structurelles du modèle, nous avons réalisé une revue de la littérature des EME en première ligne chez les patients atteints d'un CRM. La stratégie de recherche bibliographique ainsi que les principaux résultats de cette revue sont synthétisés en annexe (Annexe 1).

Pour répondre à la question de recherche, les résultats des analyses coût-utilité issues de différents *scenarii* d'analyses, ont été comparés deux à deux. Dans ce chapitre, nous exposons la méthodologie générale de la modélisation.

Tout d'abord, nous présentons le modèle d'efficience et les principaux choix structurants du modèle : stratégies comparées, durée des cycles, population de l'étude, horizon temporel, taux d'actualisation et perspectives. Puis, nous présentons les différentes méthodes utilisées afin d'estimer les paramètres d'efficacité utilisés dans le modèle. Ainsi, nous décrivons les méthodes d'estimation de la survie en vie réelle, les méthodes d'estimation de la survie à partir des données d'essais cliniques publiées, les méthodes d'ajustement des distributions paramétriques, d'extrapolations des données de survie et les méthodes d'estimation des Effets Indésirables (EI). Nous décrivons également les méthodologies utilisées pour estimer les données de coûts en vie réelle et à partir de la littérature. Enfin, nous présentons chacun des *scenarii* analysés.

III.1 MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE

Un modèle de type aire sous la courbe a été développé pour estimer :

- la Survie Sans Progression (SSP) ;
- la Survie Globale (SG) ;
- les coûts et les années de vie ajustées à la qualité (QALY) chez les patients atteints d'un CRM non préalablement traités en France.

Pour répondre aux objectifs de la thèse, trois *scenarii* ont été évalués et comparés deux à deux. Pour évaluer l'impact, sur les résultats d'efficience, de l'utilisation des données d'efficacité issues de comparaisons directes *versus* celles issues de comparaisons indirectes, nous comparons les résultats des analyses déterministes et probabilistes du scénario 1 à ceux du scénario 2. De même pour étudier l'impact d'une évaluation de l'efficience en vie réelle, nous comparons les résultats des *scenarii* 1 et 2 avec ceux du scénario 3. Par ailleurs, à travers les analyses de sensibilité de chacun des *scenarii*, nous avons cherché à évaluer l'impact de l'utilisation des données cliniques issues des essais et des données de coûts collectées en vie réelle.

Les *scenarii* étudiés et les principales comparaisons effectuées sont résumés dans le tableau 2. Les données utilisées dans chaque scénario et leurs modalités de calcul sont détaillées dans le paragraphe « Description des *scenarii* ».

TABLEAU 2 DIFFÉRENTS *SCENARII* ÉVALUÉS

<i>Scenarii</i>	Données de survie	Données de coût	Comparaisons
Quel est l'impact, sur les résultats d'efficience, de l'utilisation des données d'efficacité issues de comparaisons directes <i>versus</i> celles issues de comparaisons indirectes ?			
Scénario 1	Données d'efficacité issues de l'essai comparant pazopanib à sunitinib	Coûts estimés à partir de la littérature	Scénario 2 vs scénario 1
Scénario 2	Données d'efficacité issues de l'essai pivot de sunitinib et de la comparaison indirecte comparant pazopanib à sunitinib	Coûts estimés à partir de la littérature	
Quel est l'impact, sur les résultats d'efficience, de l'utilisation des données en vie réelle par rapport à l'utilisation des données issues des essais ?			
Scénario 3	Données d'efficacité estimées en vie réelle	Coûts estimés en vie réelle	Scénario 3 vs scénario 2 Scénario 3 vs scénario 1

III.2 STRUCTURE DU MODÈLE

Un modèle de cohorte de type aire sous la courbe a été utilisé. Le modèle est composé de trois états de santé mutuellement exclusifs (Figure 2).

- « Pré-progression » regroupe les patients en vie traités en première ligne et dont la maladie n'a pas encore progressé ;
- « Post progression » regroupe les patients ayant des traitements de deuxième ligne ou des traitements palliatifs ;
- « Décès » regroupe les décès liés ou non au cancer.

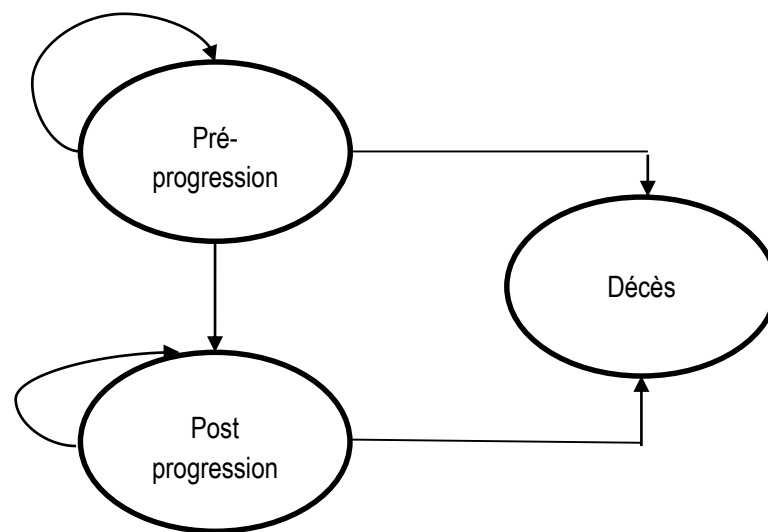


FIGURE 2 REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DE LA STRUCTURE DU MODÈLE

Pour simuler l'histoire naturelle de la maladie, le modèle utilise des données de qualité de vie, de survie et de coûts relatives à chaque état de santé. La proportion de patients dans chaque état de santé est estimée à partir des courbes de la SSP et de la SG.

Pour estimer la SSP et la SG sur l'horizon temporel, des modèles paramétriques ajustés sur les courbes de Kaplan Meier (KM) ont été utilisés. La proportion de patients en vie après progression est donc estimée comme suit (Figure 3) :

$$SPP(jt) = SG(jt) - SSP(jt)$$

« j » est la stratégie et « t » le temps

Au premier cycle, tous les patients sont en pré-progression et restent dans cet état jusqu'à la progression de la maladie ou le décès. Une fois que les patients sont dans l'état progression, ils restent dans cet état jusqu'au décès. Une seule transition d'un état à l'autre est possible durant le cycle. Pour estimer le nombre de patients en vie à un instant donné, les courbes paramétriques relatives à la survie globale et à la survie sans progression ont été utilisées.

Dans les *scenarii* 2 et 3, nous avons utilisé les Hazard Ratios (HR) pour estimer les courbes de SSP et de SG du traitement évalué à partir de celles du comparateur.

Plusieurs hypothèses simplificatrices ont été posées. Du fait de sa structure, le modèle ne prend pas en compte l'effet des traitements actifs administrés au-delà de la première ligne. Néanmoins, les coûts des traitements ultérieurs sont pris en compte dans le modèle. Ainsi, les modalités de prise en compte de ces coûts diffèrent selon le scénario et sont décrites dans le paragraphe mesure et valorisation des coûts.

Par ailleurs, nous supposons que la durée du traitement est équivalente à la SSP. En effet, une étude a montré qu'après progression de la maladie, 86,5 % des patients reçoivent en deuxième ligne un traitement différent de celui administré en première ligne [27].

Nous supposons également, en analyse de référence, que la survenue d'un effet indésirable n'a pas d'impact sur la qualité de vie. Compte tenu des objectifs de la thèse et l'absence de données de qualité de vie robustes, cette hypothèse peut être justifiée. Nous avons testé l'impact de cette hypothèse à travers les analyses de sensibilité.

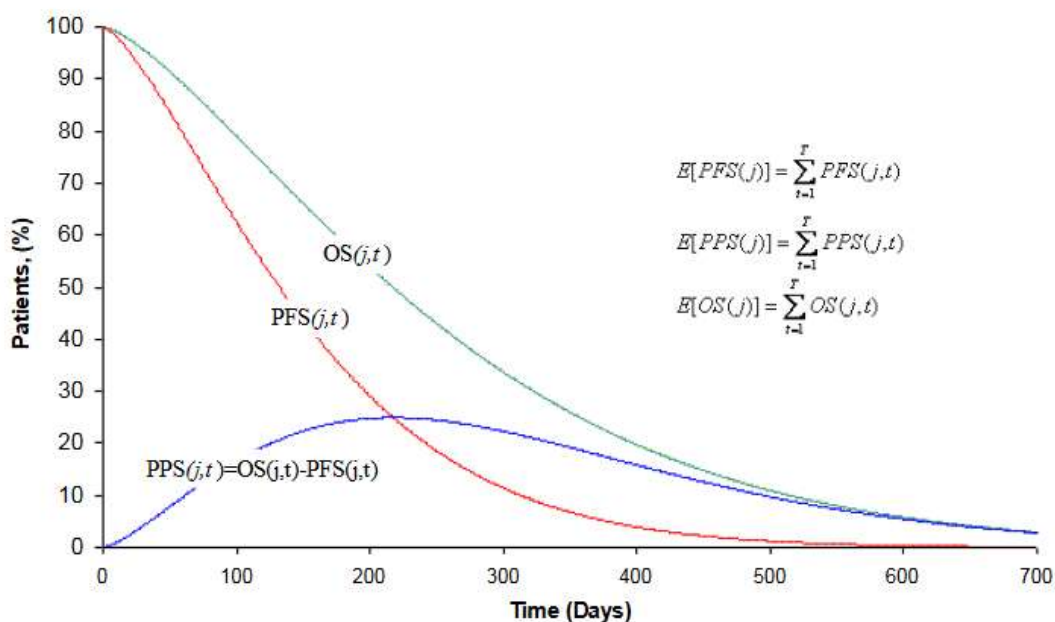


FIGURE 3 EXEMPLE DU CALCUL DU TEMPS PASSÉ DANS CHAQUE ÉTAT DE SANTÉ

SG=OS ; SPP=PFS ; SPP=PPS.

Source : Dossier de Pazopanib soumis par l'industriel au *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).

III.2.1 JUSTIFICATION DU CHOIX DU MODÈLE

Nous avons opté pour un modèle de survie de type aire sous la courbe appelé Modèle de Survie Partitionnée (MSP). Les MSP sont similaires aux modèles de Markov bien que des différences existent entre les deux approches. Tandis que les MSP utilisent comme *inputs* la SSP et la SG, les modèles de Markov se basent sur les probabilités de transitions calculées à partir des données disponibles, ce qui nécessitent d'émettre un certain nombre d'hypothèses [39].

Les MSP sont des modèles largement utilisés dans les évaluations médico-économiques des thérapies ciblées indiquées dans le traitement des cancers métastatiques [39]. Les MSP sont considérés comme étant des modèles transparents et simples. Pour estimer la distribution de la cohorte dans les différents états de santé, ce type de modèle utilise directement les fonctions de survie, qui permet de s'affranchir du calcul des probabilités de transition. De ce fait, il devient possible de valider directement les données utilisées avec la littérature.

De plus, les MSP permettent l'utilisation des données de SG alors que les modèles de Markov requièrent des données de SPP qui sont rarement disponibles dans la littérature [39]. Néanmoins, les modèles de survie de type aire sous la courbe (MSP) requièrent la disponibilité des données individuelles de tous les comparateurs. Par ailleurs, les résultats issus de ce type de modèle dépendent de la qualité des données de survie utilisées ainsi que de la qualité des extrapolations à moyen et long terme. Enfin, ces modèles sont moins flexibles que les modèles de Markov puisqu'ils ne permettent de modéliser qu'un nombre défini d'état de santé (maximum trois états) [40].

Dans cette thèse, nous avons choisi un MSP car nous estimons que les trois états de santé : « pré-progression », « post progression » et « décès » sont cohérents avec l'histoire naturelle de la maladie. Le choix d'un MSP et des trois états de santé est justifié au regard de la pathologie et des EME précédemment réalisées dans le CRM [41–44].

III.3 POPULATION DE L'ÉTUDE

Le modèle utilisé simule la population de patients souffrant du CRM et naïfs^b aux traitements systémiques. Les caractéristiques de la population simulée peuvent varier selon le scénario analysé et sont décrites ultérieurement.

^b Les patients naïfs aux traitements systémiques sont ceux qui reçoivent pour la première fois un traitement systémique. Par opposition, les patients naïfs aux thérapies ciblées sont des patients qui reçoivent pour la première fois une thérapie ciblée mais qui auraient pu être préalablement traités par des cytokines.

III.4 HORIZON TEMPOREL

L'horizon temporel adopté est de dix ans. En effet, la majorité des évaluations médico-économiques dans le CRM, ont considéré qu'un horizon temporel de dix ans reflète la vie entière (Annexe 1) [44–48].

Cependant, le modèle évaluant l'efficacité de pazopanib *versus* sunitinib soumis au NICE estime que : 20 % des patients traités par pazopanib, 9 % des patients traités par sunitinib, 2 % des patients traités par IFN- α et 1 % des patients sous placebo sont en vie à dix ans [38]. Un horizon temporel plus large de vingt ans sera testé en analyse de sensibilité.

III.5 PERSPECTIVE

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande d'adopter la perspective collective lors de l'EME d'un produit de santé [49]. Néanmoins, afin de pouvoir comparer les différents *scenarii*, nous avons adopté la perspective de l'Assurance Maladie (AM). En effet, le scénario vie réelle utilise les données de coûts estimées à partir du DCIR et afin d'éviter de recourir à des hypothèses supplémentaires, nous avons fait le choix d'utiliser les données de coûts directement disponibles dans le DCIR. Cette hypothèse n'a pas été testée en analyse de sensibilité car le recours à la perspective collective requiert de valoriser les coûts de manière différente et qu'au regard des objectifs de la thèse l'impact sur les conclusions serait négligeable.

III.6 TAUX D'ACTUALISATION

D'après les recommandations de la HAS, les coûts et utilités sont soumis à un taux d'actualisation public fixé à 4 %. La mise à jour du rapport Quinet la plus récente préconise d'utiliser un taux de 2,5 % [49,50]. Ce taux sera pris en compte dans les analyses de sensibilité.

III.7 STRATÉGIES COMPARÉES

Le modèle compare pazopanib (800 mg/jour) au sunitinib (50 mg/jour). Sunitinib et pazopanib sont des Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase (TKI) indiqués dans le traitement du cancer du rein localement avancé ou métastatique. Sunitinib s'administre par voie orale à raison de 50 mg par jour pendant quatre semaines consécutives, suivi d'une fenêtre thérapeutique de deux semaines [51]. Pazopanib s'administre

par voie orale et la posologie recommandée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est de 800 mg/jour [52].

Dans cette thèse nous n'avons pas pris en compte les autres stratégies indiquées dans le traitement de première ligne du CRM ainsi, les résultats ne permettront pas d'identifier la stratégie la plus efficace pour le traitement du CRM. De plus, il aurait été intéressant d'évaluer l'efficacité des chimiothérapies orales comparée à celle des traitements à administration intraveineuse en prenant en considération la stratégie bevacizumab + IFN- α . L'objectif de la thèse n'étant pas d'évaluer l'efficacité des traitements en première ligne du CRM, la non prise en compte de ces stratégies alternatives ne devrait pas avoir un impact sur les résultats de la thèse.

III.8 DURÉE DU CYCLE

La durée du cycle est d'une semaine, ce qui permet de prendre en compte les modalités de traitement pour chaque molécule évaluée. La durée des cycles du modèle étant suffisamment courte, cela permet de s'affranchir de la correction de demi-cycle.

III.9 CRITÈRES D'EFFICACITÉ

Le modèle estime la différence entre pazopanib et sunitinib sur les critères d'efficacité suivants :

- années de vie (LY) ;
- années de vie sans progression (PFLY) ;
- années de vie après progression (PPLY) ;
- années de vie ajustée à la qualité de vie (QALY).

Les données d'efficacité sont calculées en additionnant sur l'horizon temporel la proportion de patients se trouvant dans chaque état de santé au début de chaque cycle. Ainsi, la SSP et la SG estimée par le modèle reflètent l'aire sous la courbe. L'état post progression (SPP) est quant à lui défini par l'aire entre les deux courbes SSP et SG. Pour chacune des deux stratégies évaluées, les QALYs sont calculées en multipliant la SSP et la SPP par les utilités relatives à chaque état de santé.

III.9.1 SOURCES DE DONNÉES CLINIQUES

Les sources de données cliniques mobilisées sont diverses et varient selon le scénario étudié. Les sources de données cliniques (SG, SSP et HR) auxquelles nous avons eu recours lors de cette étude, sont

répertoriés dans le tableau 3. L'essai COMPARZ, l'essai pivot de sunitinib et la comparaison indirecte sont décrits dans les annexes 2, 3 et 4.

TABLEAU 3 SOURCES DE DONNÉES CLINIQUES UTILISÉES DANS LE MODÈLE

Source	Description	Données cliniques utilisées
COMPARZ [31]	Essai contrôlé de non infériorité, randomisé, comparant pazopanib <i>versus</i> sunitinib, réalisé en ouvert, multicentrique international	Courbes de survie pour la SG et la SSP de sunitinib et de pazopanib. Ainsi que leurs Hazard Ratios
Essai pivot de sunitinib [23,30]	Essai contrôlé de supériorité, randomisé, comparant sunitinib <i>versus</i> l'IFN- α , réalisé en ouvert, multicentrique international	Courbes de survie pour la SG et la SSP de l'IFN- α . Ainsi que leurs Hazard Ratios
Comparaison indirecte [53,54]	Comparaison indirecte ajustée comparant pazopanib <i>versus</i> sunitinib	Hazard Ratios pour la SSP et la SG
Analyse du DCIR [29]	Analyse de survie réalisée en vie réelle chez les patients atteints d'un CRM, recevant une première ligne de thérapie ciblée et affiliés au régime général de la région Île-de-France	Courbes de survie pour la SG et la SSP de sunitinib

III.9.2 MÉTHODES D'ESTIMATION DE LA SURVIE DANS LE MODÈLE

Les courbes de SG et de SSP ont été obtenues à partir des Kaplan Meier publiés dans COMPARZ et dans l'essai pivot de sunitinib ainsi qu'à partir d'une analyse de survie que nous avons réalisée en utilisant le DCIR.

Selon le scénario étudié (*scenarii* 1 et 3), nous avons utilisé les courbes de survie de pazopanib dérivées de COMPARZ ou l'HR approprié pour estimer la SSP et la SG de pazopanib.

De même, pour le scénario 2 où les données d'efficacité sont issues de la comparaison indirecte, le HR approprié a été utilisé pour dériver les courbes de pazopanib et de sunitinib à partir de celle de l'IFN- α .

Dans un premier temps, nous décrivons la méthodologie adoptée afin d'estimer la survie en vie réelle des patients atteints d'un cancer du rein métastatique. Dans un second temps, nous décrivons la méthodologie d'estimation des courbes de survie à partir des données d'essais cliniques publiées.

III.9.2.1 ESTIMATION DE LA SURVIE EN VIE RÉELLE À PARTIR DU DCIR

Nous avons réalisé une analyse rétrospective du DCIR Ile-de-France^c sur la période 2012-2015. L'objectif principal était d'évaluer le coût moyen de prise en charge par patient par mois chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique et traités par une première ligne de thérapie ciblée. Cette étude nous a également permis d'estimer la survie sans progression et la survie globale chez ces patients.

Dans ce paragraphe, nous présentons brièvement la méthodologie utilisée pour estimer la survie en vie réelle [29]. La base de données est décrite dans l'annexe 5.

III.9.2.1.1 EXTRACTION DES DONNÉES

Les données des patients atteints d'un cancer du rein métastatique et nouvellement traités par des thérapies ciblées entre 2012 et 2014 ont été extraites. Les patients inclus ont été suivis jusqu'au décès ou jusqu'à la date de point de décembre 2015. L'extraction des données a été réalisée en plusieurs étapes.

L'algorithme détaillé de sélection des patients est décrit dans la figure 4.

^c Le DCIR Ile -de-France couvre 18 % de la population française.

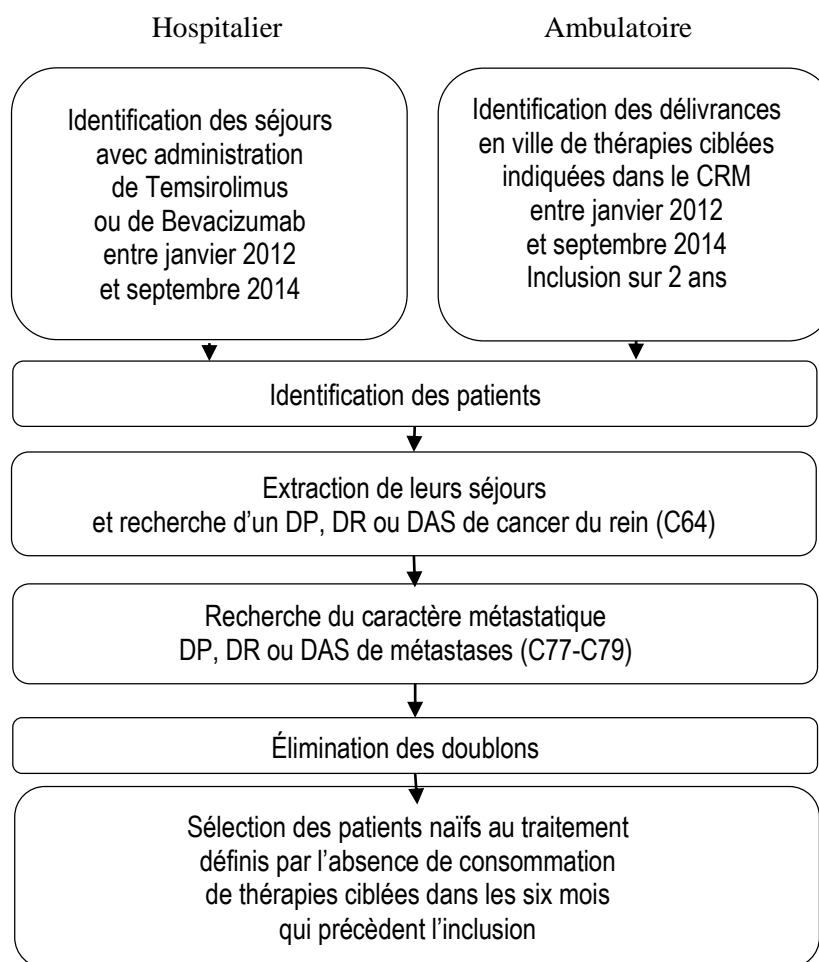


FIGURE 4 ALGORITHME D'EXTRACTION DES DONNÉES DU DCIR

III.9.2.1.2 MÉTHODES D'ANALYSE DES DONNÉES DE SURVIE

Les statistiques descriptives de base ont été utilisées afin de décrire les caractéristiques des patients et leur prise en charge. Nous avons réalisé des analyses uni-variées et bi-variées sur les caractéristiques des patients. Pour assurer la comparabilité entre les groupes, il était prévu de réaliser un score de propension et d'apparier les groupes sur la base de ce dernier. Les caractéristiques des patients en termes d'âge, de sexe, de nombre de sites métastatiques, de la présence ou non de métastases cérébrales, du statut CMU-C devaient être incluses dans le calcul de ce dernier.

La survie globale et la survie sans progression ont été évaluées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Pour comparer les courbes de survie en vie réelle chez les patients traités par sunitinib et ceux traités par pazopanib, nous avons prévu de réaliser des tests de log-rank et des modèles de Cox. Et ce après appariement sur score de propension.

Pour évaluer la survie sans progression, nous avons émis l'hypothèse qu'un changement de molécule signifie un changement de ligne [27].

III.9.2.2 ESTIMATION DES COURBES DE SURVIE À PARTIR DES ESSAIS

Les courbes de SSP et SG ont été estimées pour les deux bras de traitement au sein d'un même essai. Les essais pris en compte pour l'estimation des courbes de survie à partir des données d'essais publiées sont COMPARZ et l'essai pivot de sunitinib.

Pour estimer les courbes de survie à partir des courbes de Kaplan Meier publiées, nous avons procédé en deux étapes. Dans un premier temps, les données individuelles des essais ont été reconstruites. Dans un second temps, l'hypothèse de proportionnalité du rapport des risques instantanés a été testée [55,56].

Dans ce modèle, nous avons utilisé les courbes de SSP et de SG obtenues à partir des évaluations réalisées par un évaluateur indépendant plutôt que par l'investigateur.

III.9.2.2.1 RECONSTRUCTION DES DONNÉES INDIVIDUELLES

Afin d'obtenir les données individuelles indispensables à la réalisation du modèle de type aire sous la courbe, nous avons utilisé l'algorithme développé par Guyot et *al.* [57]. Pour reconstruire les données individuelles, cet algorithme itératif utilise : les données extraites des courbes de Kaplan Meier, le nombre d'événements et le nombre de patients à risque.

Pour cela, nous avons dans un premier temps digitalisé les courbes de Kaplan Meier publiées à l'aide du logiciel DigitizeIt. Dans un deuxième temps, nous avons réalisé le data management des données extraites et créé un deuxième *set* de données avec le nombre de patients à risque pour chaque intervalle. Finalement, nous avons appliqué l'algorithme de Guyot dans le logiciel-langage statistique R (version 3.4.1).

Pour valider la qualité et la précision avec laquelle nous arrivons à reconstruire les données individuelles, nous avons effectué cet exercice pour les deux bras de chaque essai et comparé les médianes de survie et les HRs reconstruits à ceux publiés.

III.9.2.2.2 TEST DE L'HYPOTHÈSE D'UN RAPPORT DE RISQUES INSTANTANÉS CONSTANT

Nous avons testé l'hypothèse d'un rapport de risques instantanés constant entre les deux bras de traitement. Si cette hypothèse est validée, nous pourrions estimer l'équation de la courbe de KM du comparateur et utiliser l'HR afin de dériver les courbes de survie du traitement évalué. Nous avons testé cette hypothèse pour COMPARZ, le seul essai à comparer les deux traitements d'intérêt.

Il existe plusieurs approches graphiques permettant d'évaluer l'hypothèse du risque instantané constant [58]. Néanmoins, en l'absence des Données Individuelles des Patients (DIP) relatives aux

covariables, nous avons choisi d'évaluer graphiquement le log du risque cumulé par rapport au log du temps et ce pour la SG et la SSP. Pour valider l'hypothèse du risque instantané constant, les courbes du log du HR cumulé pour les deux bras évalués dans l'essai doivent être parallèles [55].

III.9.3 CHOIX DES DISTRIBUTIONS PARAMÉTRIQUES

L'horizon temporel retenu dans l'analyse de référence est de dix ans, ce qui nécessite une extrapolation des données de survie au-delà de la durée de suivi dans les essais ou dans l'analyse du DCIR. Latimer et *al.* ont émis des recommandations de bonnes pratiques d'extrapolation des données de survie où ils recommandent [59]:

- d'explorer tous les modèles paramétriques standards (log-normale, Weibull, log logistique, log-normale et Gompertz) et si les modèles standards ne sont pas adaptés, de recourir aux techniques de modélisation de survie innovantes ou aux modèles paramétriques flexibles;
- d'ajuster les modèles de survie en utilisant l'ensemble des données d'essais disponibles ;
- d'évaluer la validité interne et externe des extrapolations.

Ainsi, les données de survie ont été projetées sur l'horizon temporel en utilisant des modèles paramétriques. Plusieurs familles de lois ont été testées (log-normale, Weibull et log logistique *etc.*). Le choix de la loi de distribution la plus adaptée a été basé sur les critères de sélection des modèles : le critère d'information d'Akaike (AIC) et le critère d'information bayésien (BIC) ainsi que sur une inspection visuelle de l'adaptation aux courbes de Kaplan-Meier et du risque cumulé. De plus, nous avons regardé la plausibilité des extrapolations à long terme.

L'ajustement paramétrique des courbes de survie a été réalisé à l'aide du module flexsurv dans R. Ce module utilise des modèles de type *Accelerated Failure Time* et, donc, ne requiert pas que l'hypothèse du risque instantané constant soit valide.

Pour l'extrapolation des données au-delà de la période de suivi dans les essais ou dans les bases médico-administratives, nous avons émis l'hypothèse d'un HR constant sur la durée du modèle. La distribution paramétrique sélectionnée pour l'analyse de référence, était celle qui s'ajustait le mieux aux données empiriques tout en permettant d'avoir une extrapolation cohérente avec les données publiées à moyen et long terme [19,31,60]. En analyse de sensibilité, nous avons testé les données empiriques sur la période d'observation combinées à une extrapolation paramétrique au-delà de la période d'observation ainsi que les distributions paramétriques non retenues dans l'analyse de référence.

Les données auxquelles nous avons appliqué une distribution paramétrique, sont synthétisées dans le tableau 4.

TABLEAU 4 SYNTHÈSE DES DONNÉES AUXQUELLES
UNE DISTRIBUTION PARAMÉTRIQUE A ÉTÉ APPLIQUÉE

Source	Données auxquelles une distribution paramétrique a été appliquée
COMPARZ	SSP et SG de sunitinib et de pazopanib
Essai pivot sunitinib	SSP et SG de l'IFN- α
DCIR	SSP et SG de sunitinib

Par ailleurs, les HRs utilisés pour construire les courbes de SSP et SG de pazopanib à partir de celles de sunitinib ou de l'IFN- α ont été identifiés dans la littérature et sont présentés dans le tableau 5.

TABLEAU 5 HAZARD RATIOS UTILISÉS DANS LE MODÈLE

	HR [IC95%]	Source
SSP		
Pazopanib vs sunitinib	1,047 [0,898-1,219]	COMPARZ
Pazopanib vs IFN- α	0,512 [0,326-0,802]	Comparaison indirecte soumise au NICE
Sunitinib vs IFN- α	0,539 [0,451-0,643]	Essai pivot de sunitinib
SG		
Pazopanib vs sunitinib	0,915 [0,786-1,065]	COMPARZ
Pazopanib vs IFN- α	0,627 [0,173-2,269]	Comparaison indirecte soumise au NICE avec les données de SG mature ajustées au <i>cross-over</i> en utilisant la méthode RPFST
Sunitinib vs IFN- α	0,647 [0,483-0.870]	Essai pivot de sunitinib chez les patients qui n'ont pas reçu de traitements actifs après progression

III.10 PRISE EN COMPTE DES EFFETS INDÉSIRABLES

La prise en compte des EI varie selon le scénario analysé. Les sources de données des EI sont l'essai COMPARZ, l'essai pivot de sunitinib et l'essai pivot de pazopanib (Annexes 2, 3 et 6). Dans ce modèle, nous avons pris en considération les EI qui étaient inclus dans le modèle PenTAG. Ce dernier développé par le *Evidence Review Group* pour le NICE, évaluait l'efficacité de bevacizumab + IFN- α , sorafenib, sunitinib et temsirolimus chez les patients atteints d'un CRM [44]. Les effets indésirables pris en compte

dans le modèle PenTAG sont : diarrhée, nausée, vomissement et hypertension artérielle. En plus de ces EI, nous avons pris en compte l'asthénie et la fatigue car ce sont des EI fréquents et dont le coût peut être calculé à partir du PMSI.

Dans notre modèle, les EI sont modélisés au premier cycle. Pour prendre en compte les EI sur l'horizon temporel du modèle, nous avons calculé une probabilité cumulée de survenue d'EI.

Pour cela, nous avons utilisé la méthode de calcul décrite dans l'avis d'efficience de dabrafénib+trametenib [61]. Nous avons calculé un taux annualisé puis la probabilité cumulée de survenue des EI (équations ci-dessous) :

$$1) \text{Taux annualisé d'EI} = -\frac{1}{\text{durée de suivi médiane en année}} * \ln(1 - \text{pourcentage de patients avec l'EI})$$

$$2) \text{Taux d'incidence cumulé} = \text{Taux annualisé d'EI} * \text{SSP (en année)}$$

$$3) \text{Probabilité cumulée} = 1 - \exp(-\text{Taux d'incidence cumulé})$$

La durée médiane de suivi n'étant pas disponible dans les publications et les rapports d'essais cliniques qui étaient à notre disposition, nous avons utilisé la durée médiane d'exposition au traitement comme critère de substitution.

III.11 MESURE ET VALORISATION DES COÛTS

Seuls les coûts directs sont inclus dans le modèle pour les *scenarii* 1 et 2 et les coûts non médicaux (ex. indemnités journalières) sont également inclus pour le scénario 3. Les coûts pris en compte se catégorisent en deux groupes :

- les coûts médicaux :
 - les coûts des traitements ;
 - les coûts du suivi en SSP ;
 - les coûts de suivi en SPP ;
 - les coûts de fin de vie ;
 - les coûts des effets indésirables ;
 - les coûts des traitements des lignes ultérieures ;
- les coûts non médicaux :
 - les coûts de transports

- les coûts des indemnités journalières^d (uniquement pour le scénario en vie réelle)

La prise en compte des coûts diffère selon le scénario évalué. Tous les coûts sont exprimés en euros 2016 en utilisant l'Indice des Prix à la Consommation (IPC) du secteur santé disponible sur le site de l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE) [62].

Les sources de données économiques utilisées lors de cette évaluation médico-économique sont nombreuses. Nous distinguons deux types de sources de données :

- Les bases de données :
 - le DCIR ;
 - le PMSI ;
 - OA de QuintilesIMS (IQVIA) ;
- La littérature :
 - le site web Ameli ;
 - l'avis d'efficacité de nivolumab ;
 - les RCP de pazopanib et de sunitinib ;
 - les tarifs des Groupes Homogènes de Séjours (GHS), disponibles sur le site de l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH).

Nous décrivons dans un premier temps, la méthode de mesure et de valorisation des coûts en vie réelle. Dans un deuxième temps, nous décrivons la méthode de mesure et valorisation des coûts à partir des données de la littérature et des bases PMSI-MCO et OA.

III.11.1 MESURE ET VALORISATION DES COÛTS À PARTIR DE LA LITTÉRATURE ET DES ANALYSES DU PMSI-MCO ET D'OA

Les composantes de coûts prises en compte sont les consultations, l'imagerie, la biologie, les traitements anticancéreux en première et deuxième ligne, l'administration des traitements par voie intraveineuse, les transports, les effets indésirables de grade 3 et plus et la fin de vie.

^d Les indemnités journalières sont disponibles dans le DCIR et valorisées de la même manière que l'ensemble des coûts remboursés en utilisant la méthode du PPPM.

III.11.1.1 COÛT D'ACQUISITION DES TRAITEMENTS

Le coût d'acquisition pour chaque molécule est calculé en prenant en compte le conditionnement le plus approprié à la prise en charge du CRM. Le coût d'acquisition journalier a été calculé tel que décrit dans l'équation ci-dessous :

$$\text{Coût journalier} = \frac{\text{Prix par boîte} * \text{Nombre d'unités administrées par jour}}{\text{Nombre d'unité par boîte}}$$

Les prix des boîtes de traitement sont issus des tarifs en vigueur en 2016 [63]. Le prix des thérapies ciblées d'intérêt et les posologies recommandées dans les RCP des produits sont synthétisés dans le tableau 6.

Concernant le traitement par bevacizumab, dont la posologie dépend du poids, nous avons émis l'hypothèse que le poids moyen d'un individu était de 79 kg. Selon l'avis d'efficacité de nivolumab, le poids moyen des patients français inclus dans un essai randomisé multicentrique de phase III évaluant nivolumab *versus* everolimus en deuxième ligne chez les patients atteints d'un CRM, était de 79 kg [64].

À noter que pour des raisons de comparabilité avec l'analyse du DCIR, nous n'avons pris en compte que les molécules commercialisées au moment de l'analyse, soit entre 2012 et 2015.

Pour calculer le coût d'acquisition des traitements de première ligne évalués, soit pazopanib et sunitinib, nous avons émis l'hypothèse que les patients sont traités jusqu'à progression de la maladie [27]. De plus, en l'absence de données sur le gaspillage des traitements du CRM, lors du calcul des coûts d'acquisition des traitements administrés par voie intraveineuse l'hypothèse de non gaspillage a été retenue. Cette hypothèse, bien que discutable, est justifiée car il y a une tendance à limiter le gaspillage des produits onéreux en regroupant les rendez-vous. Néanmoins, comme le montre les études, malgré ces efforts le gaspillage n'est pas éliminé [65,66].

TABLEAU 6 PRIX DES THÉRAPIES CIBLÉES

Molécule	Prix par boîte (€)	Nombre d'unité par boîte	mg/unité	Posologie	Nombre d'unités administrées par jour	Coût d'acquisition par jour (€)
Sunitinib	4388,25	28	50	50 mg/j*	1	156,72€
Pazopanib	2813,99	60	400	800 mg/j	2	93,80
Axitinib	3646,21	56	5	10 mg/j	2	130,22€
Sorafenib	3105,05	112	200	800 mg/j	4	110,89
Everolimus	3500,11	30	10	10 mg/j	1	116,67
Temsirolimus	727,77	30	30	25 mg/semaine	4	103,97
Bevacizumab 25mg/ml	932,94	400	400	10 mg/kg toute les 2 semaines	2	133,28

* Traitement administré pendant quatre semaines suivi d'une fenêtre thérapeutique de six semaines.

III.11.1.2 COÛT DES TRANSPORTS

Nous avons valorisé les transports sanitaires remboursés à partir du rapport de la Cour des comptes de 2012 [67]. D'après ce rapport, en 2010 il y a eu 50,1 millions de Transports Assis Professionnalisés (TAP) pris en charge par l'AM pour un montant de 1,9 milliards d'euros.

Ainsi, le coût moyen par trajet a été estimé à 37,92 € (en € 2010). Le coût moyen par déplacement (aller-retour) a été estimé à 80,24 € (en € 2016).

Ce même rapport estime que 36 % des patients atteints de cancers ont recours aux transports sanitaires remboursés. À chaque administration de médicaments par voie intraveineuse, hospitalisation liée à un EI, consultation chez un oncologue et imagerie, le coût de transport pondéré par le pourcentage de transports remboursés a été appliqué.

III.11.1.3 COÛT D'ADMINISTRATION

Dans la mesure où sunitinib, pazopanib, axitinib, sorafenib et everolimus sont administrés par voie orale, leur coût d'administration est nul. En revanche, bevacizumab et temsirolimus étant administrés par voie intraveineuse, un coût d'administration leur a été imputé.

Le coût d'administration des chimiothérapies administrées par voie intraveineuse a été estimé en pondérant les tarifs du Groupe Homogène de Malades (GHM) « Chimiothérapie pour tumeur, en séances » (28Z07Z) pour les établissements publics et privés par leurs volumes respectifs d'activité.

Pour déterminer la répartition en volume du GHM 28Z07Z entre les établissements publics et privés, nous avons analysé la base PMSI en identifiant les patients atteints d'un cancer du rein métastatique hospitalisés en France entre 2008 et 2013 [68].

Cette analyse est brièvement décrite dans le paragraphe coût de fin de vie et des effets indésirables. La base PMSI-MCO est décrite dans l'annexe 7.

III.11.1.4 COÛTS DES TRAITEMENTS DE DEUXIÈME LIGNE

Selon Lévy *et al.* 52,2 % des patients atteints d'un CRM et traités par une première ligne de thérapie ciblée au sein de l'Institut Gustave Roussy avaient reçu une deuxième ligne de traitement [19].

Pour estimer la distribution des traitements de deuxième ligne, nous avons mis en place une étude rétrospective réalisée chez les patients atteints d'un CRM et traités par une première ligne de thérapie ciblée à partir de la base OA de la société QuintilesIMS (IQVIA). L'objectif principal était d'étudier les modalités de traitement chez les patients ayant un cancer du rein métastatique et traités par une première ligne de thérapie ciblée. Les données des patients atteints d'un cancer du rein métastatique ayant reçus une première ligne de thérapies ciblées, collectées entre octobre 2005 et septembre 2015, ont été analysées.

Les statistiques descriptives ont été utilisées afin de décrire la distribution des traitements de deuxième ligne et la durée de traitement au-delà de la première ligne. La base de données OA est décrite dans l'annexe 8.

Le coût des traitements ultérieurs a été valorisé en pondérant le coût d'acquisition des traitements par la proportion des patients recevant une deuxième ligne et par la part de chaque traitement de deuxième ligne. Le coût des traitements ultérieurs issu de ces analyses a été appliqué en coût unique chez les patients qui progressent. Le coût a été donc calculé pour la durée de traitement, de deuxième ligne, estimée dans l'analyse de la base OA.

Comme mentionné dans les paragraphes coûts de transport et d'administration, pour les traitements administrés par voie intraveineuse nous avons ajouté au coût d'acquisition des traitements le coût d'administration et de transport.

III.11.1.5 COÛTS LIÉS AU SUIVI DES PATIENTS ATTEINTS D'UN CRM

Le coût de suivi par état de santé a été calculé en multipliant les coûts unitaires par le volume de consommation de ressources.

Chez les patients atteints d'un CRM, les ressources utilisées dans cette analyse proviennent de l'avis d'efficacité de nivolumab [64]. Ce dernier porte sur l'évaluation de l'efficacité de nivolumab en deuxième ligne de traitement. Nous avons donc supposé que les ressources utilisées par les patients traités en première ligne sont équivalentes à celles des patients recevant une deuxième ligne de traitement. Les ressources prises en compte dans les *scenarii* où les coûts ont été collectés à partir de la littérature, sont détaillées dans le tableau 7.

TABLEAU 7 RESSOURCES CONSOMMÉES PAR ÉTAT DE SANTÉ

	Coûts unitaires (€)	SSP/SPP traités	SPP non traités	SPP pondérée*
Consultation d'un oncologue	30	1/mois	1/mois	1/mois
Consultation d'un généraliste	25	1/3mois	1/mois	0,652
Biologie	46,22	1/mois	1/mois	1/mois
Imagerie CT scan+transport	193,74	1/3mois	0	0,174

* 52,2 % en SPP traités.

III.11.1.6 COÛT DE LA FIN DE VIE ET DES EFFETS INDÉSIRABLES

Le coût de fin de vie a été estimé à partir d'une analyse du PMSI. Il s'agit d'une analyse rétrospective du PMSI sur la période 2008-2013 dont l'objectif principal était d'évaluer le coût moyen de prise en

charge hospitalière chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique et d'évaluer les inégalités d'accès aux molécules onéreuses à l'hôpital. Cette étude a également permis d'estimer les paramètres du modèle d'efficience [68]. Outre le coût d'hospitalisation par an, l'étude a permis d'estimer un certain nombre de paramètres tels que le coût des effets indésirables et le coût hospitalier de la fin de vie.

Pour répondre aux objectifs de l'analyse, les données des patients incidents hospitalisés entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2013 ont été extraites. Par la suite, les patients de l'étude ont été suivis jusqu'au décès avec une date de point au 31 décembre 2013.

III.11.1.6.1 EXTRACTION DES DONNÉES DU PMSI-MCO

L'extraction des données a été effectuée en plusieurs étapes. Dans un premier temps, nous avons extrait les séjours hospitaliers portant un Diagnostic Principal (DP), Diagnostic Relié (DR) ou Diagnostic Associé Significatif (DAS) de cancer du rein (code selon la 10^e version de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) : C64) et de métastases (codes CIM-10 : C77 à C79). Dans un second temps, pour estimer le nombre de patients atteints d'un cancer du rein métastatique nous avons utilisé les données de chaînage.

Pour identifier les cas incidents, nous avons fait l'hypothèse d'absence de séjour hospitalier portant un DP, DR ou DAS de cancer du rein ou de métastases dans l'année qui précède. Pour ne garder que les séjours liés au cancer du rein métastatique, nous avons supprimé les séjours identifiés par des codes CIM-10 de cancer du rein et de métastases uniquement en DAS. L'algorithme d'extraction des données du PMSI est schématisé dans la figure 5.

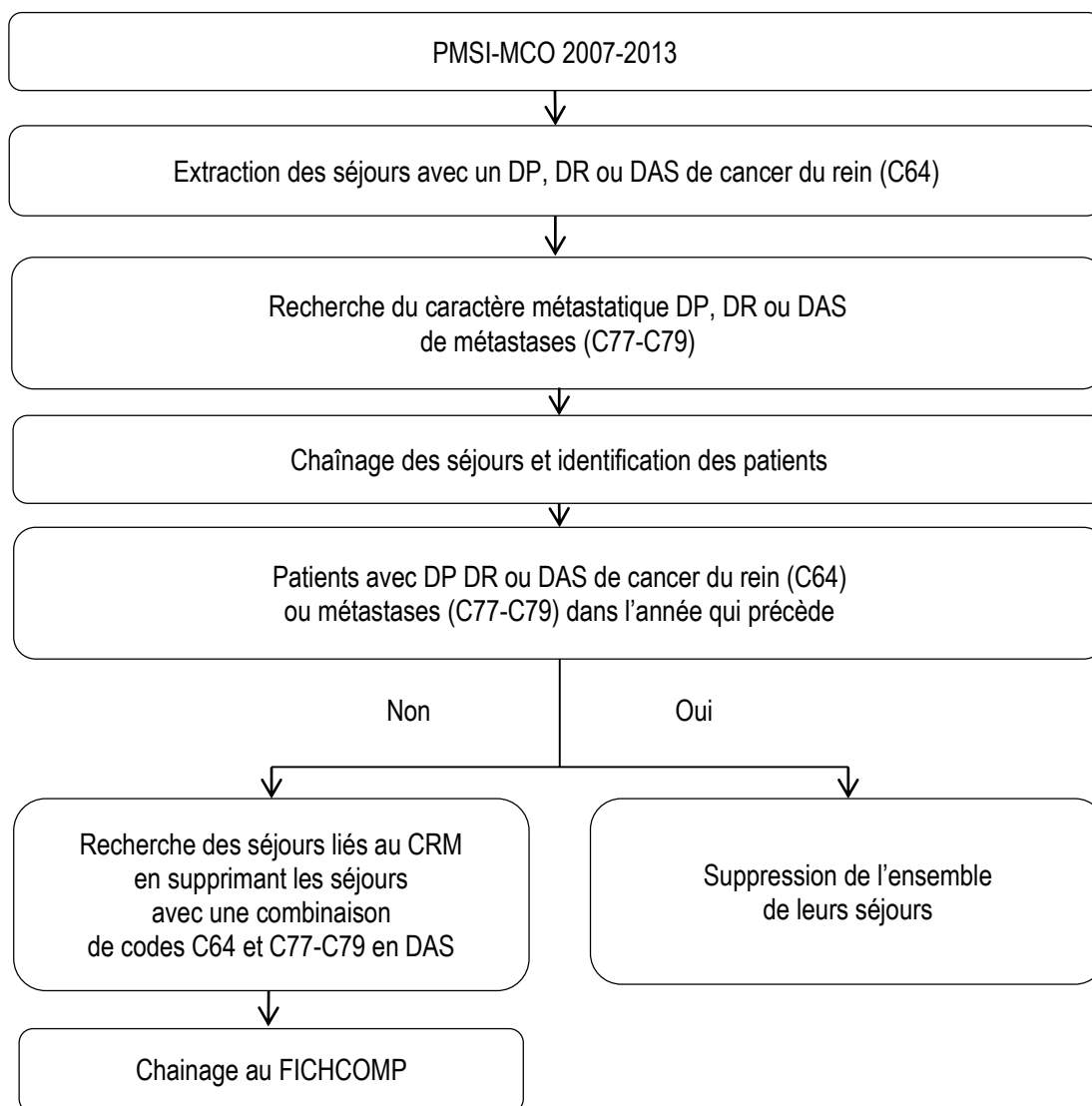


FIGURE 5 ALGORITHME D'EXTRACTION
DES DONNÉES DU PMSI-MCO

III.11.1.6.2 MÉTHODES D'ANALYSE DES DONNÉES DU PMSI

En raison de la perspective adoptée, la valorisation de l'activité hospitalière a été conduite grâce aux tarifs (détail de la valorisation dans l'annexe 9). Les coûts ont été inflatés et exprimés en € 2016 en utilisant l'IPC santé disponible sur le site de l'OCDE^e.

^e Pour être cohérent avec l'analyse du DCIR dans cette thèse, nous avons valorisé les Groupes Homogènes de Malades (GHM) en utilisant les tarifs correspondant à l'année d'hospitalisation identifiée dans la base. À noter que dans la publication princeps nous avons effectué une valorisation en utilisant le tarif de l'année 2015, dernière année disponible au moment de l'analyse.

La fin de vie a été définie par la survenue d'un ou plusieurs de ces critères : le passage dans une unité de soins palliatifs, dans un lit de soins palliatifs, la présence d'un diagnostic principal de soins palliatif (Z515) ou la présence d'un GHM de soins palliatifs (23Z02Z ou 23Z02T).

Pour estimer le coût du décès utilisé dans le modèle, nous avons pondéré le coût de fin de vie estimé dans l'analyse du PMSI par la proportion de patients décédés en soins palliatifs.

Par ailleurs, cette même analyse nous a permis de calculer le coût de prise en charge des effets indésirables de grade 3-4. Le coût des événements indésirables liés aux traitements a été appliqué au premier cycle du modèle. Pour rappel, seuls les EI de grade 3-4 fatigue, diarrhées, nausées, vomissements et hypertension artérielle ont été pris en compte.

Pour calculer le coût des EI utilisés dans le modèle, nous avons ajouté le coût de transport au coût estimé à partir du PMSI. Puis nous avons pondéré ce dernier coût par la fréquence d'hospitalisation suite à la survenue d'un EI de grade 3-4. La fréquence d'hospitalisation suite à la survenue d'un EI grade 3-4 est estimée à partir des avis d'experts disponibles dans l'avis d'efficience de nivolumab [64]. La fréquence d'hospitalisation suite à la survenue d'un EI est disponible dans le tableau 23.

III.11.2 MESURE ET VALORISATION DES COÛTS À PARTIR DU DCIR

L'étude rétrospective que nous avons réalisée à partir du DCIR avait pour objectif principal d'estimer le coût moyen de prise en charge des patients atteints d'un cancer du rein métastatique [29]. L'ensemble des ressources consommées en ambulatoire, lors d'une consultation externe ou lors d'une hospitalisation sur la durée de suivi du patient ont été prises en compte.

Cette étude rétrospective nous a permis d'estimer le coût global chez un patient atteint d'un cancer du rein métastatique. Les ressources prises en compte lors de cette analyse se subdivisent en deux catégories.

- Les ressources médicales :
 - les traitements anti-cancéreux ;
 - les autres médicaments prescrits en ville ;
 - les actes médicaux ;
 - les actes infirmiers ;
 - les consultations ;
 - les dispositifs médicaux ;
 - l'imagerie ;
 - la biologie ;
 - les hospitalisations ;
 - les molécules onéreuses administrées à l'hôpital ;
 - les autres coûts (pédicure, podologue, orthophoniste, kinésithérapeute, orthoptiste) ;

- Les ressources non médicales :
 - transports ;
 - indemnités journalières ;
 - Autres (honoraires de dispensation, honoraires pour le suivi d'un patient en affection longue durée, aides financières...).

Par ailleurs, l'étude nous a permis de décrire les modalités de traitement chez les patients atteints d'un CRM et traités par une première ligne de thérapie ciblée.

III.11.2.1 MÉTHODOLOGIE DE VALORISATION

La perspective de l'Assurance Maladie a été adoptée pour l'évaluation des coûts. Les coûts sont exprimés en € 2016 en utilisant l'indice de consommation relatif aux dépenses de santé comme taux d'inflation [62]. Afin de s'affranchir de la variabilité de la durée de suivi, les coûts ont été exprimés en euros par patient par mois (PPPM).

Le PPPM d'un individu K a été calculé en additionnant l'ensemble des coûts relatifs au patient K divisé par sa durée de suivi [69,70]. Nous avons ensuite calculé le PPPM moyen de l'ensemble des patients. À noter que pour calculer le PPPM des médicaments délivrés en ville dans l'analyse de référence, nous avons utilisé l'arrondi supérieur de la durée de suivi. En effet, pour les maladies chroniques, les médicaments sont délivrés pour un mois.

En analyse de sensibilité, nous avons calculé un PPPM pondéré par la durée de suivi [71].

$$PPPM(K) = \frac{\sum \text{coût}(K)}{\text{Durée de suivi}(K)}$$

Les résultats sont présentés par état de santé en termes de : coûts des traitements anticancéreux, coûts non médicaux incluant le coût des transports et les indemnités journalières, le coût de suivi qui inclut l'ensemble des autres coûts y compris la prise en charge des EI et le coût de suivi qui inclut uniquement l'imagerie, la biologie et les consultations. Ce dernier a été calculé à titre exploratoire pour permettre de comparer les coûts avec ceux estimés à partir de la littérature.

Les résultats sont présentés par molécule de première ligne (pazopanib ou sunitinib) et pour l'ensemble des patients quel que soit leur traitement de première ligne.

Dans l'article princeps, les coûts qui surviennent le jour de la progression étaient inclus dans la période pré-progression alors que dans cette étude, pour pouvoir calculer le coût des traitements anticancéreux en première ligne, nous avons intégré ces coûts dans la période post progression.

III.12 UTILITÉS

Les valeurs d'utilité et par conséquent les décrets d'utilité appliqués dans le modèle pour les états pré-progression et post progression pour chacun des traitements évalués, ont été estimés à partir des données de la littérature.

En l'absence de données d'utilité robustes, quel que soit le scénario analysé, en analyse de référence nous avons attribué une utilité commune aux deux traitements. Pour l'état pré-progression les données d'utilité issues d'une étude d'élicitation des utilités chez les patients atteints d'un CRM ont été utilisées et sont résumées dans le tableau 8 [72]. En post progression, nous avons utilisé pour les deux traitements une utilité de 0,5509. En effet, comme le fait remarquer Capri et *al.*, cette valeur issue de données non publiées d'un essai réalisé par Pfizer, représente un compromis entre la valeur d'utilité sous traitement de deuxième ligne 0,6309 et l'utilité en post progression estimée par Swinburn qui reflète, selon Capri et *al.*, l'utilité en fin de vie [42,47]. Ces mêmes données étaient utilisées dans une étude évaluant l'efficacité des séquences thérapeutiques dans le cancer du rein métastatique [73].

TABLEAU 8 DONNÉES D'UTILITÉ UTILISÉES EN ANALYSE DE RÉFÉRENCE

État de santé	Durée en jour	Utilité	Source
SSP en l'absence d'EI		0,795	Swinburn et <i>al.</i>
SPP		0,5509	Chabot et <i>al.</i>
Diarrhée grade III	29,1	0,534	Swinburn et <i>al.</i>
Fatigue grade III	56,9	0,591	Swinburn et <i>al.</i>
Nausée grade III	21,5	0,54	Swinburn et <i>al.</i>
Hypertension artérielle grade III	40,2	0,642	Swinburn et <i>al.</i>

Les décrets d'utilité liés à la survenue d'un EI ont été pris en compte dans l'analyse de sensibilité de certains *scenarii*. Quant à la durée de l'effet indésirable, elle est dérivée à partir des données issues de l'essai pivot de pazopanib et disponible dans le rapport du modèle soumis par l'industriel au NICE [53]. En analyse de sensibilité, nous avons testé les données d'utilité utilisées dans les EME précédemment conduites. Les données d'utilité utilisées dans les EME identifiées lors de la revue de la littérature, sont synthétisées dans le tableau 9. En l'absence d'information sur les modalités de calcul des données de qualité de vie identifiées, seules les données en italique dans le tableau 9 ont été utilisées en analyse de sensibilité.

TABLEAU 9 DONNÉES D'UTILITÉ UTILISÉES DANS LES ÉVALUATIONS MÉDICO-ÉCONOMIQUES PUBLIÉES

Molécule	Pre-progression	Post progression	Source	Commentaires
Pazopanib	0,7089	0,5509 [†]	Capri et al. Amdahl et al.	Les données d'utilité sont issues de l'essai pivot de pazopanib. Pour expliquer l'effet des caractéristiques des patients sur l'utilité, les auteurs ont utilisé un modèle linéaire généralisé. Les variables explicatives étaient l'âge, le sexe, le score de performance, la survenue ou pas d'un EI. Puis, cette équation de régression a été appliquée sur les données individuelles de l'essai COMPARZ.
	0,7487		Delea et al.	Utilité basée sur les données de qualité de vie recueillies dans PISCES une étude de préférence en <i>cross-over</i> comparant pazopanib à sunitinib. Les auteurs ont calculé, pour sunitinib, une moyenne pondérée des utilités avant le <i>cross-over</i> à pazopanib et après le <i>cross-over</i> de pazopanib à sunitinib. Ce qui rend ces données difficilement exploitables.
	0,70	0,59	Dossier de pazopanib soumis au NICE	Utilité unique appliquée aux deux traitements : pazopanib et sunitinib. En pré-progression, utilité moyenne en l'absence d'EI issue de l'essai pivot de pazopanib. Hypothèse de perte de 15 % d'utilité en post progression.
Sunitinib	0,6832	0,5509 ^{††}	Capri et al. Amdahl et al.	Les données d'utilité sont issues de l'essai pivot de pazopanib. Pour expliquer l'effet des caractéristiques des patients sur l'utilité, les auteurs ont utilisé un modèle linéaire généralisé. Les variables explicatives étaient l'âge, le sexe, le score de performance, la survenue ou pas d'un EI. Puis, cette équation de régression a été appliquée sur les données individuelles de l'essai COMPARZ.
	0,6918		Delea et al.	Utilité basée sur les données de qualité de vie recueillies dans PISCES une étude de préférence en <i>cross-over</i> comparant pazopanib à sunitinib. Pour pazopanib, les auteurs ont utilisé la valeur estimée après le <i>cross-over</i> de sunitinib à pazopanib.
	0,72125 ^a 0,75987 ^b	0,63090 ^c 0,55090 ^d	Remak et al. Chabot et al.	Utilité basée sur les données de qualité de vie recueillies dans PISCES une étude de préférence en <i>cross-over</i> comparant pazopanib à sunitinib. Pour pazopanib, les auteurs ont utilisé la valeur estimée après le <i>cross-over</i> de sunitinib à pazopanib.
	0,718 ^a 0,758 ^b	0,6398 ^c 0,560 ^d	Benedict et al. Aller et al.	
	0,77	0,72	PenTAG	

[†] Le décrétement d'utilité et son SE sont publiés -0,1580 (SE : 0,0395).

^{††} Le décrétement d'utilité et son SE sont publiés -0,1323 (SE : 0,0331).

a Utilité pendant la période de traitement.

b Utilité pendant la fenêtre thérapeutique.

c Utilité en post progression chez les patients traités.

d Utilité en post progression après arrêt des traitements de deuxième ligne.

III.13 DESCRIPTION DES SCENARII

Dans ce paragraphe, nous décrivons brièvement les *scenarii* étudiés et les données que nous avons prévues d'utiliser en analyse de référence pour chacun des *scenarii*. Elles sont présentées dans le tableau 10.

TABLEAU 10 DESCRIPTION DES ANALYSES DE RÉFÉRENCE DES DIFFÉRENTS SCENARII

Paramètres	Scénario 1 Comparaison directe	Scénario 2 Comparaison indirecte	Scénario 3 Vie réelle
Paramètres de la distribution paramétrique SSP et SG	Paramètres estimés pour les deux bras sunitinib et pazopanib par ajustement paramétrique sur les DIP reconstruites à partir des Kaplan-Meier de SSP et SG publiés dans l'essai COMPARZ (cf. paragraphes III.9.2.2 et III.9.3)	Paramètres estimés pour le bras IFN- α par ajustement paramétrique sur les DIP reconstruites à partir des Kaplan-Meier de SSP et SG publiés dans l'essai pivot de sunitinib (cf. paragraphes III.9.2.2 et III.9.3)	Paramètres estimés pour le bras sunitinib par ajustement paramétrique sur les DIP à partir du DCIR (cf. paragraphe III.9.3)
HR pazopanib vs sunitinib pour la SSP et la SG	Non applicable Utilisation des courbes de survie	Comparaison indirecte comparant pazopanib à sunitinib et essai pivot de sunitinib (cf. tableau 5)	HR issus de l'essai COMPARZ (cf. tableau 5)
Intensités relatives de dose pour pazopanib et sunitinib	Issues du rapport d'essai clinique de COMPARZ	Disponibles dans le rapport du modèle PenTAG et le rapport <i>Single Technology Appraisal</i> de pazopanib	Fixées à 1 car les réductions de doses et interruptions de traitements sont prises en compte lors du calcul du coût du traitement à partir du DCIR
Probabilité cumulée de survenue des EI	Calculée à partir des données de COMPARZ	Calculée à partir des données des essais pivot de sunitinib et de pazopanib	Nous supposons que le coût de la prise en charge des EI se reflète dans la consommation de ressources et donc les coûts calculés dans le DCIR

Paramètres	Scénario 1	Scénario 2	Scénario 3
Coûts des médicaments ultérieurs	Appliqué en une seule fois lors de la progression ; Sources de données multiples (cf. paragraphe III.11.1.4)		Pris en compte dans le coût de suivi SPP estimé à partir du DCIR
Coût du décès	Appliqué en une seule fois Analyse du PMSI (cf. paragraphe III.11.1.6)		Pris en compte dans le coût de suivi estimé à partir du DCIR
Coûts mensuels en SSP et SPP	Sources de données multiples (cf. paragraphe III.11.1.5)		Estimé à partir de l'analyse du DCIR. Inclus le coût du transport et les indemnités journalières
Coût journalier des traitements évalués	Sources de données multiples (cf. paragraphe III.11.1.1)		Estimé à partir de l'analyse du DCIR. Inclus le coût du transport et les indemnités journalières
Coûts des EI	Sources de données multiples (cf. paragraphe III.11.1.6)		Pris en compte dans le coût de suivi estimé à partir du DCIR
Décréments d'utilité SSP vs Bonne santé	Swinburn et al. (cf. paragraphe III.12)		
Décréments d'utilité SPP vs SSP	Chabot et al. (cf. paragraphe III.12)		

III.13.1 ANALYSES DE SENSIBILITÉ

Des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes ont été réalisées.

III.13.1.1 ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES

Pour l'ensemble des *scenarii* étudiés, nous avons réalisé des analyses de sensibilité déterministes en faisant varier plusieurs paramètres.

Les paramètres que nous avons pris en compte en analyses de sensibilité déterministes uni-variées ainsi que leurs variations sont décrits dans le tableau 11.

Les résultats des analyses de sensibilité déterministes sont présentés en termes de Bénéfice Monétaire Net (BMN) pour une disposition à payer de 100 000 €/QALY.

**TABLEAU 11 PARAMÈTRES PRIS EN COMPTE
DANS LES ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES ET LEURS VARIATIONS**

Variables	Borne basse	Borne haute
<i>Scenarii 1, 2 et 3</i>		
Horizon temporel	5	20
SSP coûts mensuels	-50 %	+50 %
SPP coûts mensuels	-50 %	+50 %
Décréments d'utilité SSP vs Bonne santé	-50 %	+50 %
Décréments d'utilité SPP vs SSP	-50 %	+50 %
Taux d'actualisation	2,5 %	5 %
<i>Scenarii 1 et 2</i>		
Coût des EI	-50 %	+50 %
Coût des médicaments ultérieurs	-50 %	+50 %
Coût de fin de vie	-50 %	+50 %
<i>Scenarii 2 et 3</i>		
HR SSP	Borne basse de l'IC95%	Borne haute de l'IC95%
HR SG	Borne basse de l'IC95%	Borne haute de l'IC95%

Par ailleurs, à travers les analyses de sensibilité, nous avons cherché à connaître l'impact de l'utilisation des données de coûts issues de la vie réelle avec des données d'efficacité issues des essais sur les résultats de l'EME. Nous avons également testé l'impact de l'utilisation de données de survie estimées en vie réelle avec des coûts collectés dans la littérature. L'ensemble des analyses bi-variées et multivariées sont décrites dans le tableau 12.

**TABLEAU 12 DESCRIPTION DES ANALYSES
DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES BI-VARIÉES ET MULTIVARIÉES**

Description	<i>Scenarii</i> impliqués
Utilisation des décrets d'utilité différents entre les traitements en SSP. Les données d'utilité utilisées dans ces analyses sont issues des EME réalisées par Capri et al. et par Delea et al. (cf. tableau 9)	<i>Scenarii 1, 2 et 3</i>
Utilisation d'autres distributions paramétriques pour la SSP et SG	<i>Scenarii 1, 2 et 3</i>
Utilisation des données de survie observées (Kapan Meier) et extrapolation par la distribution paramétrique utilisée dans l'analyse de référence	<i>Scenarii 1, 2 et 3</i>
Horizon temporel de 5 ans au lieu de 10 ans et utilisation des données d'utilité différentes entre les traitements en SSP	Scénario 1
Prise en compte des décrets d'utilité liée à la survenue des EI. Les décrets d'utilité liés à la survenue d'un EI sont issus de la littérature et la durée moyenne des EI est issue des données provenant de l'essai pivot de pazopanib	<i>Scenarii 1 et 2</i>
Utilisation des données de survie issues d'essais cliniques et des données de coûts estimées en vie réelle	<i>Scenarii 1 et 2</i>
Utilisation des données de survie en vie réelle et des coûts collectés à partir de la littérature	Scénario 3
Horizon temporel de 5 ans au lieu de 10 ans et utilisation des données d'utilité différentes entre les traitements en SSP combinés à l'utilisation des données empiriques	Scénario 1

III.13.1.2 ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES

Pour chacun des *scenarii* analysés, des analyses de sensibilité probabilistes ont été conduites en effectuant un ré-échantillonnage de 1 000 itérations à partir des courbes de distribution de chacun des paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité. En l'absence de données sur l'erreur standard, nous avons utilisé une erreur standard égale à 25 % de la moyenne. Les paramètres intégrés dans les analyses de sensibilité probabilistes et leurs distributions sont résumés dans le tableau 13.

TABLEAU 13 PARAMÈTRES PRIS EN COMPTE
DANS LES ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES

Paramètres	Distribution	Commentaires
Paramètres de la distribution Log-normale pour la SSP et la SG	Bootstrap	
HRs de la SSP et SG	Log-normale	Nous avons utilisé le log de l'erreur-type du risque relatif
Tous les coûts	Log-normale	En l'absence d'information sur la variance, nous avons utilisé un écart-type de +/-25 % autour de la moyenne
Probabilité cumulée des EI	Beta	
Décréments d'utilité associés aux états de santé	Log-normale bornée entre 0 et 1	

CHAPITRE IV

RÉSULTATS

Ce chapitre est structuré en deux sous-chapitres. Dans le premier, nous présentons les résultats des estimations des paramètres du modèle. Pour faciliter la lecture et la compréhension de ce manuscrit, nous discutons également dans ce sous-chapitre les résultats relatifs aux paramètres du modèle. Dans le second, nous présentons le modèle et les résultats des analyses d'efficience.

IV.1 PRÉSENTATION ET ANALYSE CRITIQUE DES PARAMÈTRES DU MODÈLE

IV.1.1 PARAMÈTRES D'EFFICACITÉ

IV.1.1.1 EFFICACITÉ EN VIE RÉELLE ESTIMÉE À PARTIR DU DCIR

Avant de présenter les résultats relatifs à la survie en vie réelle, nous allons décrire brièvement les caractéristiques de la population analysée.

IV.1.1.1.1 CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS INCLUS DANS L'ANALYSE DU DCIR ET MODALITÉ DE TRAITEMENT

Au total, 327 nouveaux patients affiliés au régime général de la région Île-de-France ont été inclus dans l'analyse et suivi pendant 14,2 mois en moyenne IC95 % [13,1-15,3]. Parmi eux, 238 patients ont reçu une première ligne de sunitinib et 31 patients ont reçu une première ligne de pazopanib (Annexe 10).

Soixante-seize pour cent des patients qui avaient reçu sunitinib ou pazopanib en première ligne (N=269) étaient des hommes et l'âge moyen à l'initiation du traitement était de 64,61 ans IC95 % [63,08-66,14]. Plus des deux tiers des patients avaient un cancer multi-métastatique. Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 14.

L'analyse des données du DCIR, a permis de décrire les modalités de traitement des patients atteints d'un CRM et traités par une première ligne de thérapie ciblée. Parmi les patients ayant reçu sunitinib en première ligne de traitement, 46 % (n=110) ont reçu une deuxième ligne de traitement et 18 % (n=42) ont reçu un traitement de troisième ligne. Parmi ceux traités par pazopanib, 26 % (n=8) ont reçu un traitement de deuxième ligne et seulement 10 % (n=3) ont eu un traitement de troisième ligne.

Chez les patients traités par sunitinib en première ligne, les séquences thérapeutiques les plus fréquentes étaient : sunitinib-everolimus (13 %), sunitinib-axitinib (8 %) et sunitinib-everolimus-axitinib (5 %). De même chez ceux traités par une première ligne de pazopanib les séquences thérapeutiques les plus fréquentes étaient : pazopanib-everolimus (10 %) et pazopanib-everolimus-axitinib (6 %).

Les séquences thérapeutiques pour les trois premières lignes de traitement estimées sur l'ensemble de la cohorte sont illustrées dans l'annexe 11.

TABLEAU 14 CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS
INCLUS DANS L'ANALYSE DU DCIR

	Cohorte entière (N=327)		Sunitinib (N=238)		Pazopanib (N=31)		P-value (entre les deux groupes)
Sexe							0,003
Hommes N (%)	251	(76,76 %)	188	(78,99 %)	17	(54,84 %)	
Femmes N (%)	76	(23,24 %)	50	(21,01 %)	14	(45,16 %)	
Age à l'inclusion							0,811
Moyenne (SD)	64	(13)	65	(13)	65	(10)	
Médiane [Min-Max]	65	[8-91]	65	[19-91]	67	[49-81]	
Sites de métastases							0,912
Poumons	186	(56,88 %)	135	(56,72 %)	21	(67,74 %)	
Os et moelle osseuses	152	(46 %)	114	(47,9 %)	16	(51,56 %)	
Ganglions lymphatiques	162	(49,54 %)	87	(36,55 %)	11	(35,48 %)	
Foie	98	(29,97 %)	70	(29,41 %)	9	(29,03 %)	
Cerveau	65	(19,88 %)	45	(18,91 %)	5	(16,3 %)	
Autres	249	(76,00 %)	182	(76,47 %)	21	(67,74 %)	
Nombre de sites métastatiques							0,435
1	103	(31,50 %)	77	(32,35 %)	13	(41,94 %)	
2	69	(21,10 %)	51	(21,43 %)	4	(12,90 %)	
3	59	(18,04 %)	43	(18,07 %)	6	(19,35 %)	
4	51	(15,60 %)	35	(14,71 %)	2	(6,45 %)	
≥5	45	(13,76 %)	32	(13,45 %)	6	(19,35 %)	

IV.1.1.1.2 DONNÉES DE SURVIE EN VIE RÉELLE ESTIMÉES CHEZ LES PATIENTS INCLUS DANS L'ANALYSE DU DCIR

La survie globale chez les 327 patients traités par une première ligne de thérapie ciblée était de 14,1 mois IC95% [11,6-17,0]. Chez les patients traités par une première ligne de sunitinib la survie globale était de 14,7 mois IC95% [11,9-18,3] et de 21,1 mois IC95% [6,5-NA^f] chez ceux traités par une première ligne de pazopanib.

Quant à la médiane de survie sans progression, elle était de 8,7 mois IC95% [6,9-10,2] chez ceux traités par une première ligne de sunitinib et de 10,7 mois IC95% [4,9-NA] chez ceux traités par une première ligne de pazopanib (Figure 6). La survie sans progression chez les 327 patients était de 8,5 mois IC95% [6,9-9,9].

Vu le faible nombre de patients dans le groupe pazopanib, nous n'étions pas en mesure de réaliser un score de propension et de réaliser des analyses comparatives entre les groupes.

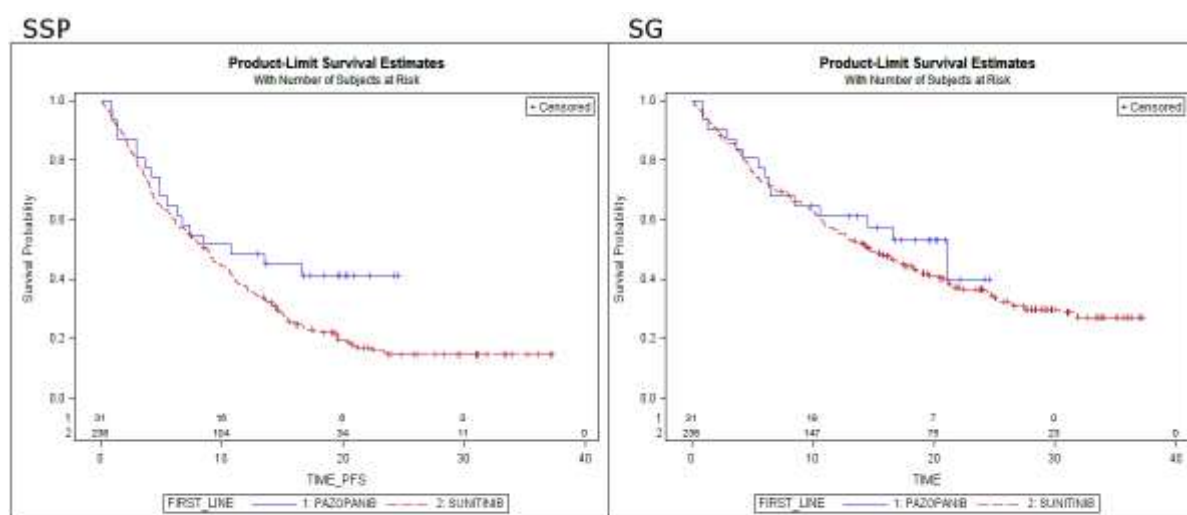


FIGURE 6 SSP ET SG DE SUNITINIB ET DE PAZOPANIB ISSUES DU DCIR

Le temps dans la figure 6 est exprimé en mois

IV.1.1.1.3 ANALYSE CRITIQUE DE L'ESTIMATION DE LA SURVIE EN VIE RÉELLE

La population de l'étude semble être similaire à celle analysée dans d'autres études en vie réelle mais diffère légèrement de celle des essais [23,25,30,31,71,74]. Les patients inclus dans cette étude sont plus âgés que ceux inclus dans les essais cliniques [24,30,31]. De même, la distribution en termes de sexe et site de métastases diffère de celle des essais notamment pour le groupe pazopanib [24,30,31].

^f NA: Non Atteinte.

La survie sans progression dans notre étude est plus faible que celle observée dans les essais mais similaire à celle observée dans d'autres études en vie réelle [25–27]. Une étude américaine, une française et une italienne ont constaté une SSP de respectivement 8,9 mois IC95% [7,5–10,5], 8,4 mois IC95% [7,6–9,9] et 12,7 mois IC95% [6,9–18,5] [25–27].

La SSP de notre étude doit être interprétée avec précaution puisque le changement de traitement a été utilisé comme critère de substitution. Bien que cette hypothèse soit justifiée par le fait que la majorité des patients sont traités jusqu'à progression, une étude a montré que 13,5 % des patients qui progressent ne changent pas de traitement [27]. Un changement de traitement peut également être dû à un problème de tolérance.

La survie globale observée dans cette étude est quant à elle plus faible que celle observée dans les essais et les autres études en vie réelle [25,75]. Harrison et *al.* ont rapporté une SG de 17,2 mois IC95% [13,5–23,4]) chez les patients traités par une première ligne de thérapie ciblée [75]. Cecere et *al.* ont quant à eux rapporté une SG médiane de 26,2 mois IC95% [12,6–39,9] pour pazopanib [26]. Par ailleurs, une étude observationnelle réalisée chez des patients français traités par une première ligne de sunitinib a rapporté une SG de 23,6 mois IC95% [20,2–NA] [25].

Ces différences peuvent être expliquées d'une part par une différence dans la définition de la SG. Dans notre étude, la SG est définie comme étant le temps entre l'initiation du traitement et le décès alors que la SG dans l'étude de Harrison et *al.* reflète le temps entre le diagnostic et le décès. En effet, le temps médian entre le diagnostic et la mise sous traitement varie entre 2,8 et 3,3 mois [25,32] D'autre part, des différences entre les populations étudiées peuvent être à l'origine de cette différence. Il semble que la population étudiée ici ait un pronostic plus défavorable que les populations des autres études, ce qui peut être dû à l'algorithme d'extraction des données. En effet, pour être inclus dans notre analyse du DCIR les patients devaient avoir au moins un séjour hospitalier pour CRM.

Du fait d'un nombre de patients très faible dans le groupe pazopanib (N=31), nous n'avons pas été en mesure de réaliser un score de propension et de comparer les groupes entre eux. Les données issues de cette analyse doivent donc être utilisées avec précaution dans un modèle médico-économique.

Ainsi, pour pouvoir explorer l'efficacité en vie réelle, nous avons utilisé les courbes de survie du bras sunitinib et l'efficacité relative estimée dans COMPARZ. Cette approche a été utilisée dans d'autres EME en vie réelle [9,76].

IV.1.1.2 SURVIE ESTIMÉE À PARTIR DES DONNÉES D'ESSAI

IV.1.1.2.1 RÉSULTATS DE LA RECONSTRUCTION DES DONNÉES INDIVIDUELLES

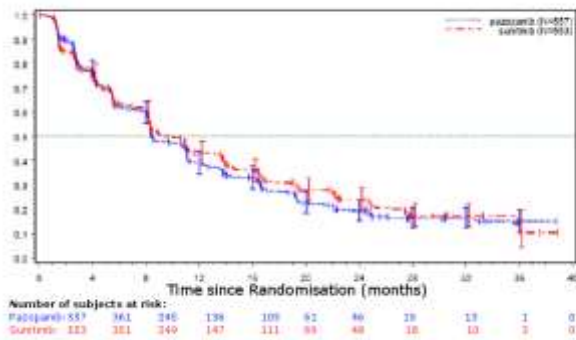
La reconstruction des données individuelles de SSP et de SG est satisfaisante puisque nous arrivons à reproduire avec précision les médianes de survie et les HRs (Tableau 15 et figure 7). Par ailleurs, les HRs reconstruits sont plus sensibles à la disponibilité des données que les médianes de survie.

TABLEAU 15 COMPARAISON DES MÉDIANES DE SURVIE
ET DES HAZARD RATIOS RECONSTRUITS ET PUBLIÉS

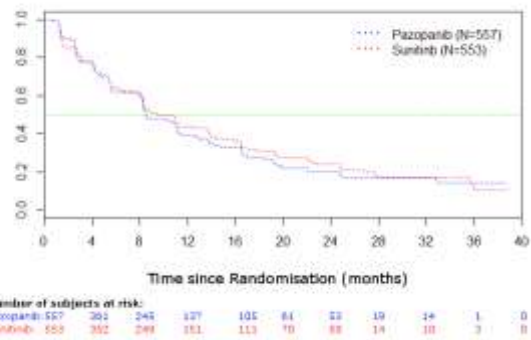
Molécule	Type d'estimation*	Données publiées	Données reconstruites	Sources
Sunitinib	Médiane de SSP (IC95%)	9,5 (8,3-11,1)	9,5 (8,4-11,2)	COMPARZ
Pazopanib	Médiane de SSP (IC95%)	8,4 (8,3-10,9)	8,5 (8,3-11,0)	
Pazopanib vs Sunitinib	HR _{SPP} (IC95%)	1,047 (0,898-1,219)	1,074 (0,922-1,25)	
Sunitinib	Médiane de SG (IC95%)	29,1 (25,4-33,1)	29,3 (25,4-33,0)	
Pazopanib	Médiane de SG (IC95%)	28,3 (26,0-35,5)	28,7 (26,1-35,6)	
Pazopanib vs Sunitinib	HR _{SG} (IC95%)	0,915 (0,786-1,065)	0,949 (0,815-1,104)	
Sunitinib	Médiane de SSP (IC95%)	11,0 (10,0-12,0)	11,0 (10,6-11,8)	Essai pivot sunitinib
IFN- α	Médiane de SSP (IC95%)	5,0 (4,0-6,0)	5,12 (3,92-5,81)	
Sunitinib vs IFN- α	HR _{SPP} (IC95%)	0,42 (0,32-0,54)	0,40 (0,31-0,52)	
Sunitinib	Médiane de SG (IC95%)	26,4 (23,0-32,9)	26,3 (23,1-32,8)	
IFN- α	Médiane de SG	21,8 (17,9-26,9)	21,7 (18,1-27,1)	
Sunitinib vs IFN- α	HR _{SG} (IC95%)	0,821 (0,673-1,001)	0,823 (0,674-1,005)	

* Les courbes de survies utilisées lors de cette évaluation sont les courbes de survies évaluées en aveugle par le comité indépendant.

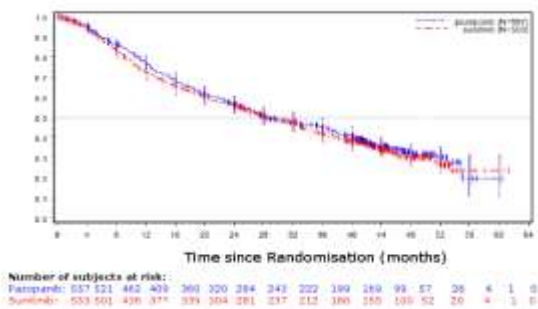
COMPARZ SSP publiée



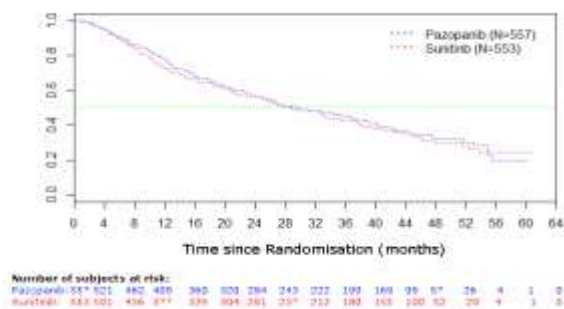
COMPARZ SSP reconstruite



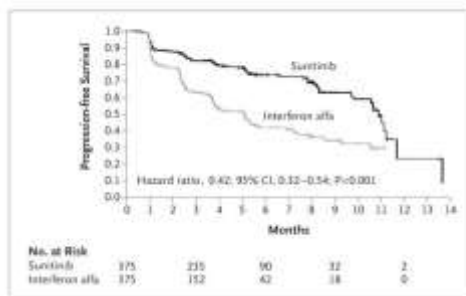
COMPARZ SG publiée



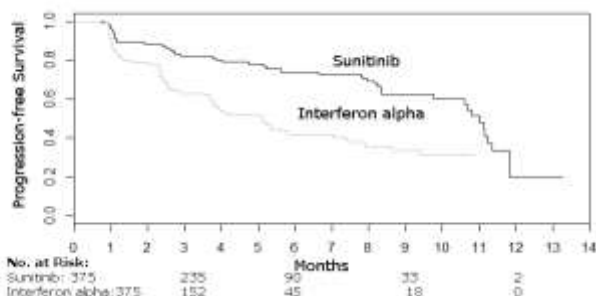
COMPARZ SG reconstruite



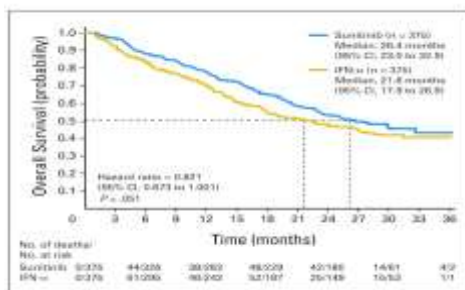
Essai pivot sunitinib SSP publiée



Essai pivot sunitinib SSP reconstruite



Essai pivot sunitinib SG publiée



Essai pivot sunitinib SG reconstruite

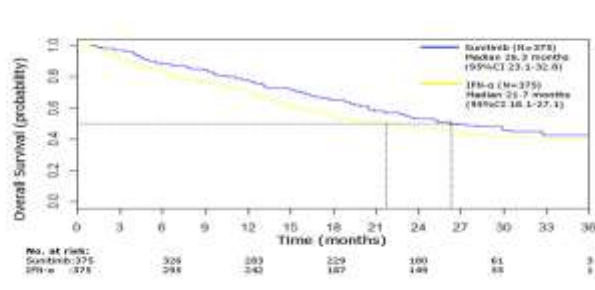


FIGURE 7 COMPARAISON DES COURBES DE KAPLAN MEIER DE SSP ET SG RECONSTRUITES ET PUBLIÉES

Sources des figures publiées : Rapport de l'essai clinique COMPARZ pour les courbes de SSP et de SG issues de COMPARZ, Motzer et al. 2007 et 2009 pour les courbes de SSP et de SG issues de l'essai pivot de sunitinib.

IV.1.1.2.2 ÉVALUATION DE L'HYPOTHÈSE D'UN RAPPORT DE RISQUES INSTANTANÉS CONSTANT

L'évaluation graphique du $-\log(-\log(S(t)))$ sur $\log(t)$ montre que les courbes se croisent. Ceci suggère que l'hypothèse de proportionnalité des risques instantanés n'est pas respectée pour la SSP et la SG issue de COMPARZ (Figure 8).

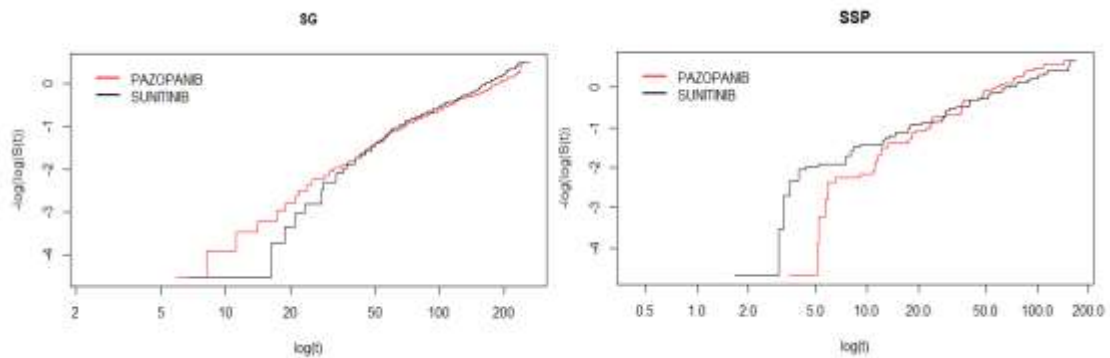


FIGURE 8 ILLUSTRATION DU $-\log(-\log(S(T)))$ SUR $\log(T)$ POUR LA SSP ET LA SG ISSUES DE COMPARZ

IV.1.1.2.3 ANALYSE CRITIQUE DES RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION DE L'HYPOTHÈSE D'UN RAPPORT DE RISQUES INSTANTANÉS CONSTANT

Bien que les résultats suggèrent une violation de l'hypothèse du risque instantané de survie, le croisement des courbes peut être favorisé par l'absence d'efficacité entre les bras de traitement. Nous observons également une tendance linéaire. Dans ce contexte, nous considérons qu'il est raisonnable de d'effectuer les ajustements paramétriques en utilisant des modèles de type *Accelerated Failure Time* et d'utiliser, dans certains *scenarii*, le HR pour dériver les courbes de survie de pazopanib à partir de celle de sunitinib.

IV.1.1.3 RÉSULTATS DES AJUSTEMENTS PARAMÉTRIQUES

IV.1.1.3.1 AJUSTEMENTS PARAMÉTRIQUES AUX COURBES DE SSP ET DE SG ISSUES DE L'ESSAI COMPARZ

En se basant sur les critères AIC et BIC, la loi log-normale semble fournir le meilleur ajustement paramétrique aux courbes de SG et de SSP et ce pour les deux traitements (Tableau 16). Ce résultat est confirmé par l'inspection visuelle de l'adaptation aux courbes de Kaplan-Meier et l'inspection visuelle du risque cumulé (Annexes 12, 13, 14 et 15).

TABLEAU 16 RÉSULTATS DE L'AJUSTEMENT PARAMÉTRIQUE
AUX COURBES DE SSP ET DE SG ISSUES DE COMPARZ

Distribution paramétrique	AIC	BIC	Shape	Scale
SG de sunitinib				
Weibull	4 136	4 132	1,129	175,544
Log-normale	4 116	4 112	4,773	1,204
Log logistique	4 124	4 120	1,422	118,700
SSP de sunitinib				
Weibull	3 368	3 364	1,007	67,141
Log-normale	3 332	3 328	3,725	1,264
Log logistique	3 349	3 345	1,327	41,678
SG de pazopanib				
Weibull	4 165	4 161	1,168	182,300
Log-normale	4 149	4 145	4,832	1,181
Log logistique	4 155	4 151	1,462	125,848
SSP de pazopanib				
Weibull	3 518	3 514	1,074	62,570
Log-normale	3 472	3 468	4,832	1,181
Log logistique	3 486	3 482	1,486	39,091

IV.1.1.3.2 AJUSTEMENTS PARAMÉTRIQUES AUX COURBES DE LA SG ET DE LA SSP DU BRAS IFN-A ISSUES DE L'ESSAI PIVOT SUNITINIB

La loi log-normale semble avoir le meilleur ajustement aux données empiriques de SG et de SSP de l'IFN- α issues de l'essai pivot de sunitinib (Tableau 17). L'inspection visuelle des courbes confirme ce résultat (Annexes 16 et 17).

TABLEAU 17 RÉSULTATS DE L'AJUSTEMENT PARAMÉTRIQUE
AUX COURBES DE SG ET DE SSP DE L'IFN-A

Distribution paramétrique	AIC	BIC	Shape	Scale
SG				
Weibull	2 362	2 358	1,039	144,065
Log-normale	2 349	2 345	4,591	1,374
Log logistique	2 354	2 350	1,265	97,561
SSP				
Weibull	1 432	1 428	1,200	29,938
Log-normale	1 398	1 394	3,018	1,079
Log logistique	1 413	1 409	1,539	20,133

IV.1.1.3.3 AJUSTEMENTS PARAMÉTRIQUES AUX COURBES DE SG ET DE SSP DU BRAS IFN- A ISSUES DE L'ANALYSE DU DCIR

Selon les critères AIC et BIC, la loi log logistique semble présenter le meilleur ajustement aux données de SSP et de SG issue du DCIR (Tableau 18). Ce résultat est confirmé par l'inspection visuelle des courbes de Kaplan Meier et paramétriques (Annexes 18 et 19).

TABLEAU 18 RÉSULTATS DE L'AJUSTEMENT PARAMÉTRIQUE AUX COURBES DE SG ET DE SSP DE SUNITINIB ISSUES DU DCIR

Distribution paramétrique	AIC	BIC	Shape	Scale
SG				
Weibull	1 738	1 734	0,915	100,915
Log-normale	1 737	1 733	4,137	1,531
Log logistique	1 735	1 731	1,156	63,391
SSP				
Weibull	1 965	1 961	0,983	56,030
Log-normale	1 959	1 955	3,519	1,275
Log logistique	1 955	1 951	1,380	34,626

IV.1.1.4 RÉSULTATS DES EXTRAPOLATIONS À LONG TERME

Dans ce paragraphe, nous présentons les résultats des extrapolations à dix ans des courbes de survie utilisées dans le modèle.

Les extrapolations par la distribution log-normale et la distribution log logistique sont similaires. L'extrapolation des courbes de survie par une distribution log-normale ou une distribution log logistique montre qu'au bout de dix ans environ 11 % des patients sont en vie même pour l'IFN- α . L'extrapolation par une distribution de Weibull montre qu'au bout de dix ans environ 2 % des patients sont en vie et ce quel que soit le traitement reçu. De plus, la distribution de Weibull montre qu'à cinq ans, environ 20 % des patients sont en vie. Ce résultat est cohérent avec les données publiées [19,31,42]. L'utilisation d'une distribution log-normale ou d'une distribution log logistique entraîne un pourcentage de survivants à cinq ans d'environ 24 %.

Les figures 9 à 12 montrent les extrapolations à long terme des différentes courbes de SG utilisées dans le modèle.

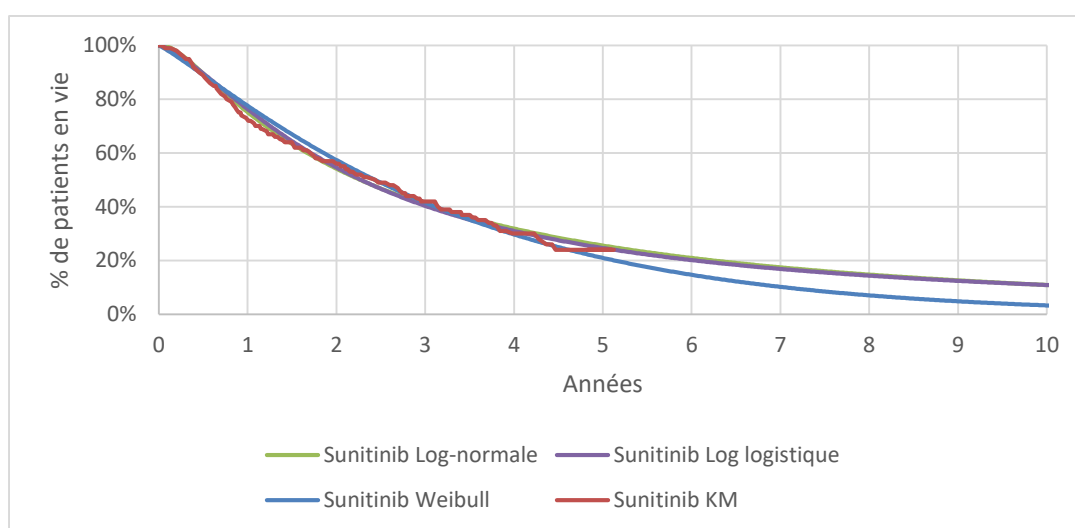


FIGURE 9 EXTRAPOLATION À LONG TERME DES COURBES DE SG DE SUNITINIB À PARTIR DES DONNÉES DE L'ESSAI COMPARZ

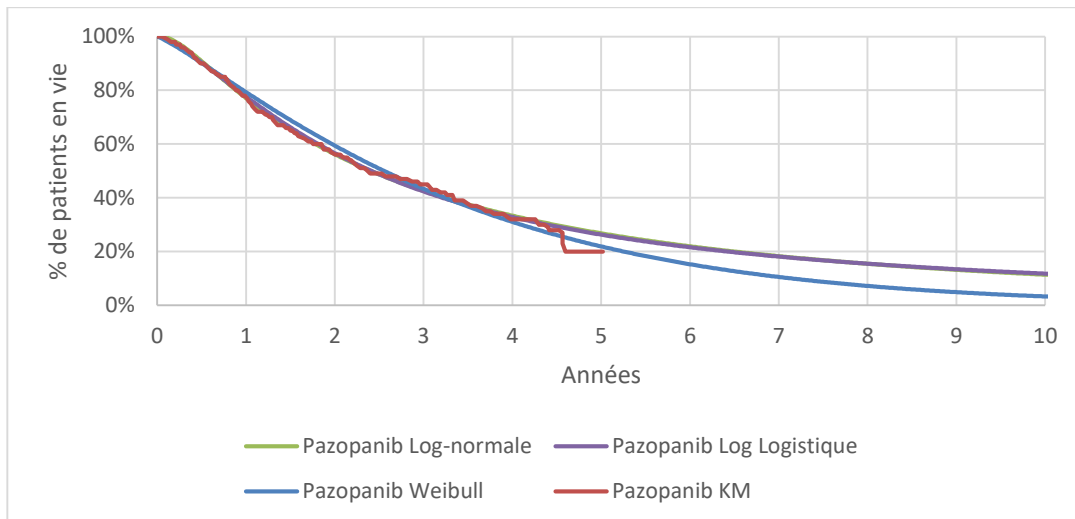


FIGURE 10 EXTRAPOLATION À LONG TERME DES COURBES DE SG DE PAZOPANIB À PARTIR DES DONNÉES DE L'ESSAI COMPARZ

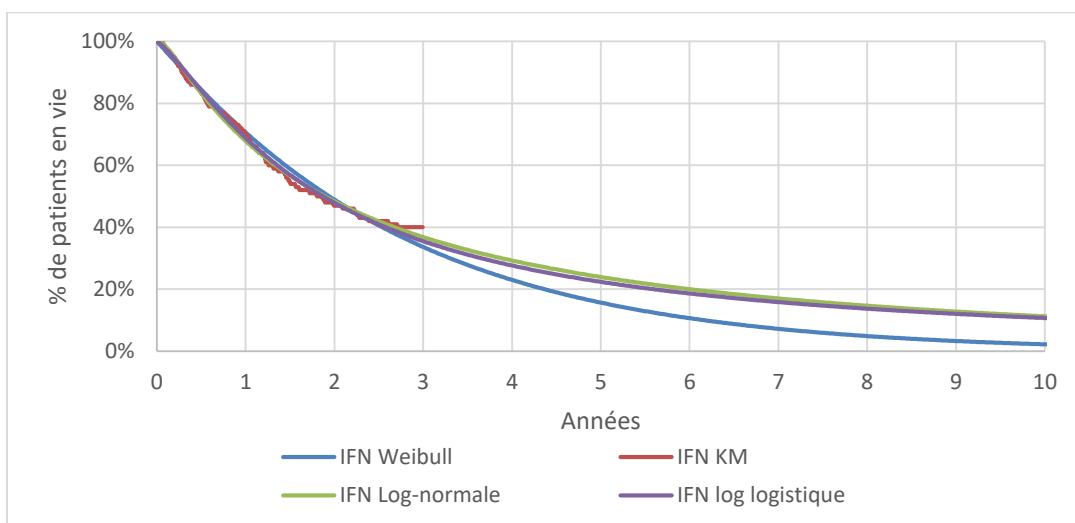


FIGURE 11 EXTRAPOLATION À LONG TERME DES COURBES DE SG DE L'IFN-A À PARTIR DES DONNÉES DE L'ESSAI PIVOT DE SUNTINIB

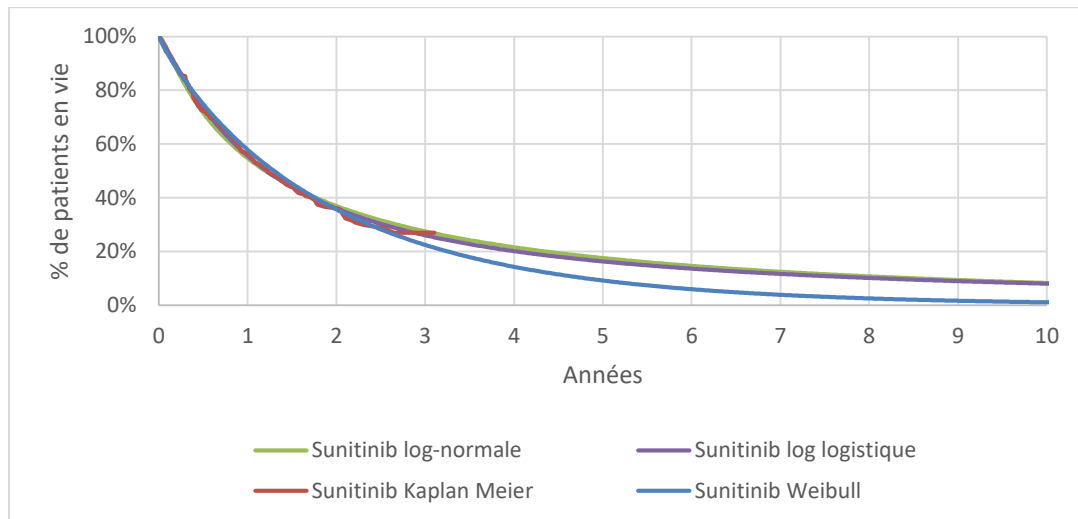


FIGURE 12 EXTRAPOLATION À LONG TERME DES COURBES DE SG DE SUNITINIB À PARTIR DES DONNÉES DE SURVIE DÉRIVÉES DU DCIR

IV.1.1.4.1 ANALYSE CRITIQUE DE L'ESTIMATION DES COURBES DE SURVIE À PARTIR DE LA LITTÉRATURE ET DE L'EXTRAPOLATION DES DONNÉES

Bien que l'algorithme de Guyot permette de reconstruire les données individuelles, ces données restent une approximation des données de l'essai. Ainsi, il n'est pas possible d'ajuster le modèle paramétrique sur certaines variables et de prendre en compte la corrélation entre les variables. Cette limite pourrait avoir un impact non négligeable sur la qualité des extrapolations et par conséquent les résultats d'efficacité.

Par ailleurs, selon les critères AIC et BIC, l'ajustement paramétrique par une distribution log-normale, de Weibull ou log-logistique semble être équivalent. L'extrapolation à moyen terme est cohérente avec les données publiées et ce quelle que soit la loi paramétrique adoptée [19,60]. En effet, Lévy et *al.* montrent qu'environ 25 % des patients recevant une première ligne de thérapie ciblée sont en vie à cinq ans [19]. De même, 20 % des patients de COMPARZ étaient en vie à cinq ans [60].

L'extrapolation à long terme suggère que la distribution de Weibull est la plus conservatrice. De plus, selon les experts du NICE il est peu probable d'avoir plus de 10 % de survie à dix ans dans le bras sunitinib [60].

Ainsi, en analyse de référence du modèle et quel que soit le scénario analysé, nous avons choisi d'utiliser la distribution de Weibull tout au long de l'horizon temporel, puisque l'extrapolation à long terme avec cette dernière semble être la plus plausible.

Par ailleurs, pour tous les scénarii étudiés en analyse de sensibilité, nous avons testé la distribution log-normale et la distribution log-logistique. En analyse de sensibilité, nous avons également testé l'utilisation des données observées (courbes de KM observées) pendant la durée de l'essai, associé à une extrapolation paramétrique au-delà de la durée d'observation.

L'extrapolation des données de survie au-delà de la période de suivi dans les essais est discutable. Guyot et *al.* montrent un manque de fiabilité des extrapolations à long terme basées uniquement sur les données des essais. De même, ils suggèrent que la probabilité que ces extrapolations soient consistantes avec les données externes est faible [77].

Lors des extrapolations des données, il aurait été préférable d'intégrer des données externes à travers les modèles Spline. Néanmoins, il faudrait pour cela avoir accès aux données des registres et appairer la population des registres avec celle des essais ou du DCIR.

IV.1.2 PROBABILITÉ CUMULÉE DE SURVENUE DES EFFETS INDÉSIRABLES

La probabilité cumulée de survenue des EI chez les patients traités par une première ligne de pazopanib ou de sunitinib est synthétisée dans le tableau 19.

TABLEAU 19 ESTIMATION DE LA PROBABILITÉ CUMULÉE DE SURVENUE DES EFFETS INDÉSIRABLES

Essai	Molécule	Durée de suivi (années)	SSP (années)	Effets Indésirables	Probabilité cumulée
COMPARZ	Sunitinib	0,63	0,79	Diarrhée	0,097
				Nausée et vomissement	0,068
				Hypertension artérielle	0,181
				Fatigue et asthénie	0,244
	Pazopanib	0,67	0,70	Diarrhée	0,092
				Nausée et vomissement	0,043
				Hypertension artérielle	0,157
				Fatigue et asthénie	0,138
Essai pivot sunitinib	Sunitinib	0,92	0,92	Diarrhée	0,09
				Nausée et Vomissement	0,09
				Hypertension artérielle	0,12
				Fatigue et asthénie	0,18
Essai pivot pazopanib	Pazopanib	0,62	0,92*	Diarrhée	0,066
				Nausée et Vomissement	0,051
				Hypertension artérielle	0,066
				Fatigue et asthénie	0,077

* SSP chez les patients naïfs.

IV.1.3 PARAMÈTRES DES COÛTS

Ci- dessous, nous décrivons les résultats des paramètres de coûts valorisés en vie réelle et à partir de la littérature associée aux analyses du PMSI et d'OA.

IV.1.3.1 COÛTS VALORISÉS À PARTIR DE LA LITTÉRATURE ET DE L'ANALYSE DU PMSI ET D'OA

IV.1.3.1.1 COÛT DES TRANSPORTS ET COÛT D'ADMINISTRATION DES TRAITEMENTS

Le coût de transport pondéré par le pourcentage des transports remboursés s'élève à 28,89 €. L'analyse du PMSI montre que 74 % des séances de chimiothérapie pour tumeur sont effectuées dans des établissements publics. Le coût d'administration est estimé à 381,86 € (Tableau 20).

TABLEAU 20 COÛT D'ADMINISTRATION DES TRAITEMENTS

	Publics	Privés
Tarifs 2016	406,61 €	311,40 €
Volume d'activité	74 %	26 %
Tarif pondéré	381,86 €	

IV.1.3.1.2 COÛTS DES TRAITEMENTS DE DEUXIÈME LIGNE

L'analyse de la base OA avait inclus 1 331 patients atteints d'un CRM et traités par une première ligne de thérapie ciblée (Annexe 12). Les caractéristiques des patients sont décrites dans l'annexe 13. L'étude a permis d'estimer la distribution des molécules de deuxième ligne que nous avons utilisée pour calculer le coût des traitements ultérieurs pour l'analyse de référence du modèle (Tableau 21). Par ailleurs, chez les patients inclus dans cette analyse la durée de traitement par thérapie ciblée au-delà de la première ligne était de 2,98 mois.

TABLEAU 21 DISTRIBUTION DES PATIENTS PAR MOLÉCULE DE DEUXIÈME LIGNE ET SYNTHÈSE DU COÛT D'ACQUISITION

	Coût d'acquisition journalier (€)	Pourcentage de patients recevant une 2 ^e ligne (%)	Coûts de traitements pour 2,9 mois*(€)
Sunitinib	156,72	13,00	1 629
Pazoanib	93,80	0,00	0
Axitinib	130,22	7,40	7 82
Sorafenib	110,89	31,00	2 800
Everolimus	116,67	37,00	3 505
Temsirolimus	97,04	8,00	3 381
Bevacizumab 25 mg	133,28	3,50	1 546
Total			13 644
Total pondéré par ceux recevant une deuxième ligne			7 122

* Les coûts sont calculés pour une durée de 2,9 mois en considérant qu'il y a 28 jours dans un mois.

IV.1.3.1.3 ANALYSE CRITIQUE DE L'ESTIMATION DU COÛT DE TRAITEMENT

La durée de traitement au-delà de la première ligne, estimée à partir de l'analyse de la base OA, est cohérente avec la médiane de SSP en deuxième ligne utilisée par Chabot et *al.*. Chabot et *al.* ont estimé la SSP en deuxième ligne à 2,9 mois [47].

Par ailleurs, la distribution des traitements de deuxième ligne varie d'une étude à l'autre [29,32,78]. Nous constatons que la distribution des médicaments de deuxième ligne issue de l'analyse de la base OA diffère de celle que nous avons observée dans l'analyse du DCIR [29] (Annexe 11). OA étant une base transversale, les produits rarement prescrits peuvent ne pas être identifiés (par exemple le pazopanib). Ainsi, les résultats de distribution des traitements de deuxième ligne issus de l'analyse sur la base OA, doivent être interprétés avec précaution. Ces résultats dépendent également de la temporalité de mise sur le marché des nouveaux produits et de la méthode de collecte des données.

La base OA contient des données cliniques non disponibles dans les bases médico-administratives.

IV.1.3.1.4 COÛTS LIÉS AU SUIVI DES PATIENTS ATTEINTS D'UN CRM

Le coût de suivi par état de santé s'élève ainsi à 187,65 € en pré-progression et 160,14 € en post progression.

IV.1.3.1.4.i COÛTS DE LA FIN DE VIE ET DES EFFETS INDÉSIRABLES

Au total, nous avons identifié dans le PMSI 102 613 séjours liés au CRM, soit 15 752 patients. Parmi ces séjours, 7 246 séjours correspondaient aux critères de fin de vie tels que défini dans cette étude ce qui correspond à 5 085 patients. 66 % des patients ayant des soins palliatifs étaient décédés à l'hôpital.

Le coût moyen de fin de vie estimé à partir de cette analyse s'élevait à 9 291,41 € IC95% [9 068,03-9 514,80] par patient. Pour valoriser le coût de fin de vie dans le modèle, nous avons retenu 66 % du coût précédemment calculé. Ainsi, le coût de fin de vie dans le modèle s'élève à 6 112,40 € (Tableau 22).

Les caractéristiques des patients inclus dans cette étude ainsi que les principaux résultats sont présentés dans l'annexe 14.

TABLEAU 22 COÛT DE FIN DE VIE ESTIMÉ À PARTIR DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE ET DE L'ANALYSE DU PMSI

Coût issu de l'analyse PMSI	Coût de transports inclus	Coût pondéré par les décès en soins palliatifs 66 %
9 291,41 €	9 305,86 €	6 112,40 €

Cette même analyse nous a permis de calculer le coût de prise en charge des effets indésirables de grade 3-4. Les EI pris en compte. Pour rappel, seuls les EI (de grade 3-4), fatigue, diarrhées, nausées, vomissements et hypertension artérielle sont pris en compte. Le coût hospitalier de chaque événement indésirable est détaillé dans le tableau 23.

TABLEAU 23 COÛTS DES EFFETS INDÉSIRABLES CALCULÉS
À PARTIR DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE ET DE L'ANALYSE DU PMSI

	Coûts de l'analyse PMSI (€)	Coûts de transport inclus (€)	Fréquence d'hospitalisation (%)	Coûts pondérés par la fréquence d'hospitalisation (€)
Diarrhée	2 838	2 867	50	1 434
Nausée/ Vomissement	1 715	1 743	5	87
HTA	1 698	1 727	5	86
Asthénie/ Fatigue	2 106	2 135	5	108

IV.1.3.2 COÛTS EN VIE RÉELLE

Nous présentons ci-dessous les coûts en vie réelle estimés à partir de l'analyse du DCIR. Les coûts sont présentés par état de santé et par molécule. Nous présentons également les coûts pour la cohorte entière.

IV.1.3.2.1 COÛTS DANS L'ÉTAT PRÉ-PROGRESSION

IV.1.3.2.1.i COÛT DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

Le coût PPPM des médicaments anticancéreux, non pondéré par la durée de suivi, était de 1 989 € et 2 571 € respectivement pour pazopanib et sunitinib. Cela correspond à un coût journalier de 87 € et de 67 € respectivement pour sunitinib et pour pazopanib. Si l'on pondère par la durée de suivi, le coût journalier de sunitinib serait de 75 € et le coût de pazopanib serait de 64 €. Les coûts PPPM de sunitinib et de pazopanib en première ligne de traitement sont présentés dans le tableau 24. Le coût varie selon qu'on pondère ou pas par la durée de suivi. En se basant sur le coût non pondéré, la dose moyenne de sunitinib serait de 29,30 mg/j alors que la dose journalière de pazopanib serait d'environ 565,57 mg/j.

TABLEAU 24 COÛT EN VIE RÉELLE DES TRAITEMENTS ÉVALUÉS
PAR PATIENT PAR MOIS

	Coûts PPPM non pondérés par la durée de suivi (€ 2016)		Coûts PPPM pondérés par la durée de suivi (€ 2016)	
	Moyenne	SE	Moyenne	SE
Sunitinib (N=238)	2 571	78	2 341	78
Pazopanib (N=31)	1 989	190	1 976	131

IV.1.3.2.1.ii COÛTS MÉDICAUX DE SUIVI

Le coût total de suivi représente un coût global chez les patients atteints d'un CRM. Il s'élève à 2 451 € pour sunitinib et à 1 975 € pour pazopanib. Les coûts de suivi en pré-progression sont présentés par molécule et pour la cohorte entière dans le tableau 25.

TABLEAU 25 COÛTS MÉDICAUX DE SUIVI
EN VIE RÉELLE POUR L'ÉTAT PRÉ-PROGRESSION

	Coûts PPPM non pondérés par la durée de suivi (€ 2016)		Coûts PPPM pondérés par la durée de suivi (€ 2016)	
	Moyenne	SE	Moyenne	SE
Coût total de suivi				
Sunitinib (N=238)	2 451	190	1 487	113
Pazopanib (N=31)	1 975	390	1 173	276
Toutes molécules confondues (N=327)	2 495	154	1 573	99
Coût de suivi*				
Sunitinib (N=238)	202	14	161	8
Pazopanib (N=31)	146	16	134	13
Toutes molécules confondues (N=327)	193	11	160	6

* Inclus uniquement les consultations, l'imagerie et la biologie.

IV.1.3.2.1.iii COÛTS NON MÉDICAUX

L'étude montre que le PPPM des coûts non médicaux, non pondéré par la durée de suivi, était de 381 €, 200 € et 371 € respectivement pour sunitinib, pazopanib et la cohorte entière. Les coûts non médicaux incluant les indemnités journalières et les transports sont présentés dans le tableau 26. Nous présentons également à titre indicatif le coût des transports ainsi que les coûts pondérés par la durée de suivi.

TABLEAU 26 COÛTS NON MÉDICAUX
EN VIE RÉELLE POUR L'ÉTAT PRÉ-PROGRESSION

	Coûts PPPM non pondérés par la durée de suivi (€2016)		Coûts PPPM pondérés par la durée de suivi (€2016)	
	Moyenne	SE	Moyenne	SE
Coûts non médicaux IJ et transports				
Sunitinib (N=238)	381	33	345	30
Pazopanib (N=31)	200	54	220	61
Toutes molécules confondues (N=327)	371	29	339	27
Coûts non médicaux transports uniquement				
Sunitinib (N=238)	157	18	102	12
Pazopanib (N=31)	107	19	74	15
Toutes molécules confondues (N=327)	161	17	113	14

IV.1.3.2.2 COÛTS DANS L'ÉTAT POST PROGRESSION

IV.1.3.2.2.i COÛTS MÉDICAUX DE SUIVI

Le coût total de suivi en post progression inclus toutes les consommations de ressources remboursées qui ont eu lieu lors de cette période y compris le coût des traitements ultérieurs, le décès et la prise en charge des EI. Le coût total de suivi non pondéré par la durée passée en post progression était de 5 962 €, 6 331 € et 6 052 € respectivement pour sunitinib, pazopanib et la cohorte entière. Le coût total de suivi ainsi que le coût de suivi incluant uniquement l'imagerie, la biologie et les consultations, sont présentés dans le tableau 27.

TABLEAU 27 COÛT DE SUIVI EN VIE RÉELLE
POUR L'ÉTAT POST PROGRESSION

	Coûts PPPM non pondérés par la durée de suivi (€2016)		Coûts PPPM pondérés par la durée de suivi (€2016)	
	Moyenne	SE	Moyenne	SE
Coût de suivi total				
Sunitinib (N=109)	5 962	484	4 175	264
Pazopanib (N=8)	6 331	1 080	5 875	933
Toutes molécules confondues (N=136)	6 052	417	4 277	241

	Coûts PPPM non pondérés par la durée de suivi (€2016)		Coûts PPPM pondérés par la durée de suivi (€2016)	
	Moyenne	SE	Moyenne	SE
Coût de suivi*				
Sunitinib (N=109)	164	9	159	8
Pazopanib (N=8)	100	19	83	17
Toutes molécules confondues (N=136)	162	10	154	7

* Inclus uniquement les consultations, l'imagerie et la biologie.

IV.1.3.2.2.ii COÛTS NON MÉDICAUX

Les coûts non médicaux non pondérés par la durée de suivi dans l'état post progression s'élevaient à 389 € pour sunitinib, 97 € pour pazopanib et 360 € pour la cohorte entière. Ces coûts ainsi que les coûts pondérés par la durée de suivi sont détaillés dans le tableau 28.

TABLEAU 28 COÛT NON MÉDICAUX
EN VIE RÉELLE POUR L'ÉTAT POST PROGRESSION

	Coûts PPPM non pondérés par la durée de suivi (€2016)		Coûts PPPM pondérés par la durée de suivi (€2016)	
	Moyenne	SE	Moyenne	SE
Coûts non médicaux IJ et transports				
Sunitinib (N=109)	389,36	43,76	320,74	38,62
Pazopanib (N=8)	96,85	34,90	142,71	39,36
Toutes molécules confondues (N=136)	359,60	38,86	295,71	33,73
Coûts non médicaux transports uniquement				
Sunitinib (N=109)	165,01	24,18	109,31	18,20
Pazopanib (N=8)	96,85	34,90	142,71	39,36
Toutes molécules confondues (N=136)	162,86	22,89	108,60	16,15

IV.1.3.2.3 ANALYSE CRITIQUE DES RÉSULTATS DE LA VALORISATION DES COÛTS À PARTIR DU DCIR

Cette étude réalisée sur le DCIR de la région Île-de-France, nous a permis de décrire le coût global de prise en charge en vie réelle des patients atteints d'un CRM et traités par une thérapie ciblée.

L'utilisation de pazopanib au moment de l'étude était faible puisque seulement 9 % des patients avaient reçu une première ligne de pazopanib. Cela s'explique par le fait qu'en France pazopanib a été remboursé pendant la durée de l'étude (novembre 2013). Le rapport de l'Institut National du Cancer (INCa) sur le prix des médicaments anticancéreux note une augmentation de 27 % du nombre de patients traités par pazopanib et une diminution de 3 % du nombre de patients traités par sunitinib entre 2014 et 2015 [79].

Par ailleurs, le coût PPPM de sunitinib et de pazopanib en première ligne de traitement est inférieur au coût estimé par l'INCa sur la base des doses recommandées dans le RCP [79]. Cette différence peut être expliquée par le fait que le coût calculé à partir du DCIR reflète les réductions de doses et les interruptions de traitements alors que le coût calculé dans le rapport de l'INCa se base sur la dose théorique recommandée. La dose journalière moyenne de sunitinib estimée par cette analyse est légèrement inférieure à celle observée dans l'étude de Choueiri et *al.* [80].

Le coût total de suivi est plus élevé que les coûts estimés à partir de la littérature. En effet, le coût calculé dans l'analyse du DCIR, inclut l'ensemble des consommations de ressources chez les patients de l'étude. Il est donc difficilement comparable aux coûts estimés à travers la littérature.

De ce fait, pour pouvoir comparer le coût de suivi estimé à partir du DCIR avec le coût de suivi calculé à partir de la littérature, nous avons présenté le coût de suivi qui inclut uniquement l'imagerie, les consultations et la biologie. Bien que ce coût soit du même ordre de grandeur que le coût estimé à partir des données de la littérature, il reste plus élevé que ce dernier. Les différences observées sont principalement dues à des différences dans les ressources consommées prises en compte. En effet, dans l'analyse du DCIR un coût toutes causes est estimé alors que les coûts estimés à travers la littérature ne prennent en compte que quelques ressources estimées à dire d'experts.

Les résultats de cette étude doivent être interprétés au regard des limites. Tout d'abord, il s'agit d'une analyse rétrospective sur base de données médico-administratives qui présente donc des limites inhérentes à ce type d'étude telles que le manque de données cliniques et les erreurs de saisie.

Ensuite, c'est une étude descriptive où la comparaison des résultats entre les groupes a été rendue difficile par le faible effectif dans le groupe pazopanib. En conséquence, les résultats du groupe pazopanib doivent être interprétés avec précaution d'autant plus que seulement huit patients recevant pazopanib ont progressé.

Pour continuer, il est important de noter les limites inhérentes à la méthode PPPM qui donne un poids important aux faibles durées de suivi. Pour pouvoir explorer l'impact de la méthode de valorisation sur les résultats des modèles, nous avons exploré en analyse de sensibilité les coûts PPPM pondérés par la durée de suivi.

Enfin, depuis 2010 l'Assurance Maladie expérimente un nouveau dispositif de Facturation Individuelle et Directe des Consultations et des Séjours (FIDES) aux caisses d'Assurance Maladie, par des établissements de santé publics et les Établissements de Santé Privés d'Intérêt Collectif (ESPIC). La variable FIDES du DCIR étant mal renseignée, certaines consultations externes facturées en mode FIDES auraient pu être comptées en double.

IV.2 PRÉSENTATION DES SCENARII ET DES RÉSULTATS DES ANALYSES D'EFFICIENCE

Nous présentons, ci-dessous, les principaux paramètres utilisés pour chaque scénario ainsi que les résultats d'efficacité.

IV.2.1 SCÉNARIO 1 : EFFICIENCE ESTIMÉE À PARTIR DE DONNÉES DE COMPARAISON DIRECTE

IV.2.1.1 CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION SIMULÉE

La population simulée correspond à celle des patients de l'essai COMPARZ. Il s'agit de patients âgés en moyenne de 61 ans et dont 73 % sont des hommes. Parmi eux, 93 % avaient un CRM à cellules claires et 98 % étaient diagnostiqués au stade métastatique. Les principales caractéristiques de la population par molécule sont décrites dans le tableau 29.

TABLEAU 29 CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION SIMULÉE DANS LE SCÉNARIO 1

	Sunitinib	Pazopanib
Age médian année	61	62
Sexe		
Femmes	29 %	25 %
Hommes	71 %	75 %
Nombres de sites métastatiques		
1	21 %	28 %
2	37 %	34 %
≥3	42 %	32 %
Sites de métastases		
Poumon	76 %	77 %
Ganglions	40 %	45 %
OS	20 %	15 %
Foie	15 %	20 %

IV.2.1.2 PRINCIPALES DONNÉES UTILISÉES EN ANALYSE DE RÉFÉRENCE

Pour estimer la proportion de patients dans chaque état de santé, en analyse de référence, nous avons utilisé une distribution de Weibull ajustée aux données de SSP, de SG de l'essai COMPARZ et les coûts issus de la littérature. La probabilité cumulée de survenue d'un EI est calculée à partir des données de l'essai COMPARZ (Tableau 19). Les coûts utilisés en analyse de référence sont collectés à partir de la littérature. Les principaux paramètres utilisés sont décrits dans le tableau 30.

TABLEAU 30 PRINCIPALES DONNÉES UTILISÉES
EN ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 1

Variables	Pazopanib	Sunitinib	Source
Paramètres de la distribution de Weibull pour la SG			
Shape	1,168	1,1289	Analyses des DIP reconstruites à partir des Kaplan-Meier publiés de l'essai COMPARZ
Scale	182,300	175,544	
Paramètres de la distribution de Weibull pour la SSP			
Shape	1,074	1,007	Analyses des DIP reconstruites à partir des Kaplan-Meier publiés de l'essai COMPARZ
Scale	62,57	67,141	
Intensité relative de dose	0,810	0,830	Rapport d'essai clinique de COMPARZ
Décréments d'utilité moyenne (SE)			
SSP vs Bonne santé	0,205 (0,017)	0,205 (0,017)	Swinburn <i>et al.</i>
SPP vs SSP	0,244 (0,061) ^T	0,244 (0,061) ^T	Capri <i>et al.</i>
Coûts appliqués en une fois moyenne (SE)			
Médicaments ultérieurs	7 122,26 € (1 780,56) ^T		Calculé à partir de la littérature et l'analyse d'OA (cf. tableau 21)
Décès	6 112,40 € (1 528,10) ^T		Calculé à partir de la littérature et de l'analyse PMSI (cf. tableau 22)
Coûts mensuel moyenne (SE)			
En SSP	187,65 € (46,91) ^T		Estimé à partir de la littérature
En SPP	160,14 € (40,40) ^T		
Autres coûts moyenne (SE)			
Coût journalier de traitement	93,80 € (23,45) ^T	156,72 € (39,18) ^T	Estimé à partir de la littérature (cf. tableau 21)
Coûts des EI moyenne (SE)			
Diarrhée	1 433,69 € (358,42) ^T	1 433,69 € (358,42) ^T	Estimé à partir de la littérature et de l'analyse du PMSI (cf. tableau 23)
Nausée/Vomissement	87,18 € (21,79) ^T	87,18 € (21,79) ^T	
HTA	86,35 € (21,59) ^T	86,35 € (21,59) ^T	
Asthénie/Fatigue	106,75 € (26,69) ^T	106,75 € (26,69) ^T	

^T SE=0,25* moyenne

IV.2.1.3 RÉSULTATS DE L'ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 1

La SSP et la SG estimées par le modèle pour les deux traitements évalués sont schématisées dans la figure 13. Le modèle estime qu'au bout de dix ans 3 % des patients sont en vie. En analyse de référence, le modèle estime que le nombre d'années de vie en SSP est plus faible chez les patients traités par pazopanib et que le nombre d'années de vie en SPP et le nombre d'années de vie ajustées à la qualité

sont plus élevés chez ceux traités par pazopanib et ce pour un moindre coût (Tableau 31). Ainsi, en analyse de référence du scénario 1, le traitement par pazopanib s'avère être une stratégie dominante sur le critère de survie globale (Tableau 31). Pour une disposition à payer de 100 000 €/QALY, le Bénéfice Monétaire Net (BMN) de pazopanib *versus* sunitinib était de 4 880 €. 57 % du BMN était dû à une réduction de coût et 43 % à un gain de QALY.

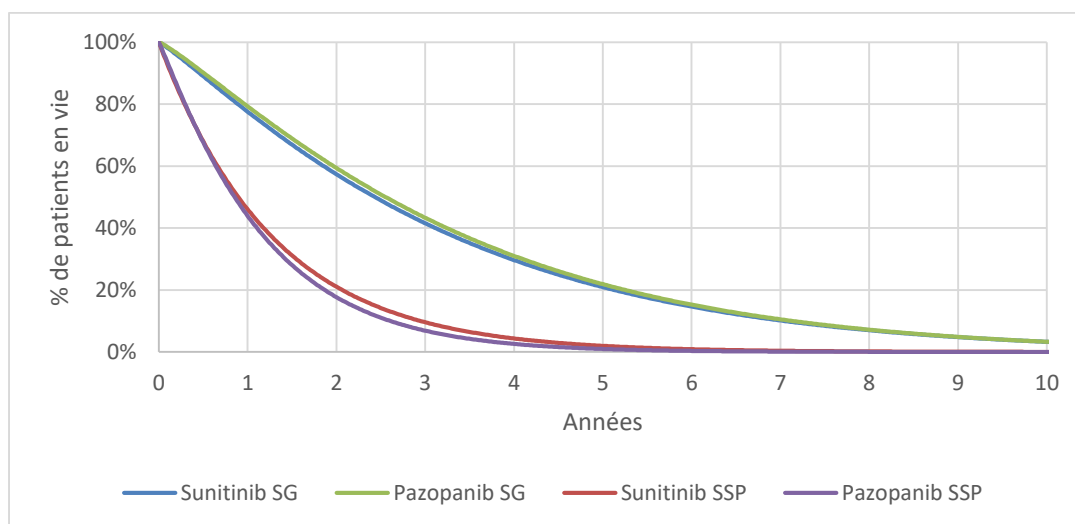


FIGURE 13 SSP ET SG ESTIMÉES PAR LE MODÈLE EN ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 1

TABLEAU 31 SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DE L'ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 1

	Pazopanib	Sunitinib	Pazopanib vs Sunitinib
<i>Effectiveness non actualisée</i>			
Années de vie en SSP	1,177	1,293	-0,116
Années de vie en SPP	2,066	1,856	0,210
Année de vie	3,243	3,149	0,094
QALY	2,074	2,051	0,023
<i>Effectiveness actualisée</i>			
Années de vie en SSP	1,148	1,253	-0,105
Années de vie en SPP	1,842	1,652	0,190
Année de vie	2,990	2,906	0,084
QALY	1,927	1,907	0,021
<i>Coûts actualisés (€)</i>			
Traitements	35 550	38 809	-3 259
Effets indésirables	159	181	-22
Autres coûts en SSP	2 585	2 822	-237
Coûts en SPP	11 875	11 153	722
Total des coûts	50 170	52 966	-2 796

	Pazopanib	Sunitinib	Pazopanib vs Sunitinib
RDCR			
Coût par année de vie en SSP			26 565
Coût par année de vie			Dominant
Coût par QALY			Dominant
BMN par seuil de disposition à payer(€)			
50 000 €/QALY			3 838
100 000 €/QALY			4 880
150 000 €/QALY			5 923
200 000 €/QALY			6 965

IV.2.1.4 RÉSULTATS DES ANALYSES DE SENSIBILITÉ DU SCÉNARIO 1

IV.2.1.4.1 ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES

Pazopanib s'avère être une stratégie dominante dans la majorité des analyses de sensibilité déterministes réalisées avec l'utilisation d'un modèle paramétrique suivant une distribution de Weibull et des données de coûts collectées à travers la littérature. Cependant, si nous utilisons les données empiriques extrapolées sur l'horizon temporel du modèle par une distribution de Weibull, sunitinib devient la stratégie la plus coût-efficace et ce pour une disposition à payer supérieure à 50 000 €/QALY (Tableau 32).

Les analyses de sensibilité déterministes montrent qu'il n'y a aucun impact sur la décision selon que nous utilisons : les coûts collectés à travers la littérature ou les coûts estimés en vie réelle avec l'utilisation en post progression d'un coût unique pour les deux stratégies : « le coût toutes molécules confondues » et ce quelle que soit la méthode de valorisation utilisée. Par ailleurs, si nous utilisons les coûts selon le traitement de première ligne estimés en vie réelle, la méthode de valorisation des coûts adoptée a un impact important sur la décision. En effet, le RDCR passe de 62 189 €/QALY à 1 609 815 €/QALY respectivement quand on utilise les coûts non pondérés par la durée de suivi *versus* ceux pondérés par la durée de suivi (Tableau 32).

Les analyses de sensibilité uni-variées montrent que le résultat est sensible aux données d'utilité utilisées (Figure 14). En effet, une variation de plus ou moins 50 % des décrets d'utilité entre l'état SSP et la bonne santé entraîne une variation importante en termes de jours en bonne santé. Ainsi, les jours en bonne santé varierait entre -101 et 116 jours en bonne santé. De même, la variation de de plus ou moins 50 % des décrets d'utilité entre l'état SPP et l'état SSP engendre une variation en termes de jours en bonne santé allant de -66 à 81 jours en bonne santé.

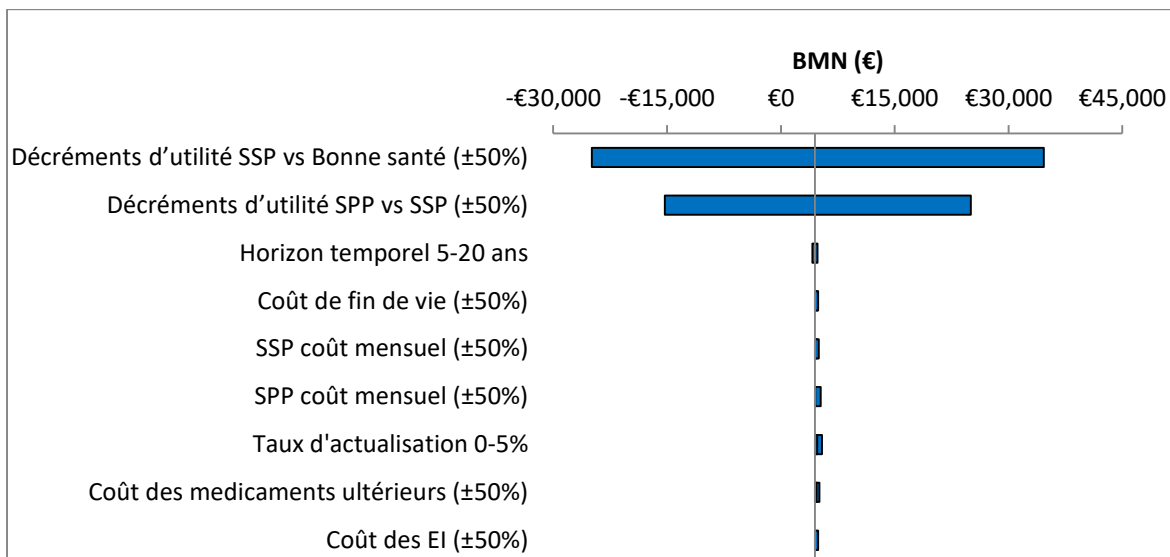


FIGURE 14 DIAGRAMME EN TORNADE DU SCÉNARIO 1

Ce diagramme en tornade représente le BMN pour $\lambda=100\ 000\ \text{€}/\text{QALY}$.

IV.2.1.4.2 ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES

Les analyses de sensibilité probabilistes que nous avons réalisées sur l'analyse principale du scénario 1, montrent que pour des dispositions à payer entre 50 000 €/QALY et 400 000 €/QALY, pazopanib est coût-efficace dans 56 % à 66 % des cas (Figure 15). L'analyse montre également que pazopanib est une stratégie dominante dans 40 % des cas et dominée dans 9 % des cas. Dans 37 % des cas, pazopanib s'avère être moins efficace et moins coûteux que sunitinib (Annexe 23).

Les résultats des analyses probabilistes réalisées sur une variante du scénario 1, dans laquelle nous avons utilisé les données d'utilité utilisées par Capri et *al.*, sont plus favorable à pazopanib [42]. Il en ressort ainsi que pour des dispositions à payer entre 50 000 €/QALY et 400 000 €/QALY, pazopanib est coût-efficace dans 66 % à 74 % des cas. De même, un horizon temporel de cinq ans semble être en faveur de pazopanib. Les analyses de sensibilité probabilistes réalisées sur les différentes sous analyses du scénario 1 utilisant les coûts collectés à travers la littérature et des distributions paramétriques tout au long de l'horizon temporel du modèle, semblent donner des résultats similaires.

Bien qu'il y ait une variabilité selon les paramètres utilisés, il n'y a pas d'impact en termes de décision lors de l'utilisation des distributions paramétriques ajustées aux données d'efficacité issues de l'essai COMPARZ et des coûts collectés à travers la littérature.

Par ailleurs, quand on utilise les données d'efficacité empiriques sur un horizon temporel de dix ans, sunitinib devient la stratégie la plus efficace et ce pour des dispositions à payer au-delà de 50 000 €/QALY.

La manière dont les coûts sont valorisés en vie réelle a un impact sur la décision. Cet impact est important quand on utilise les coûts en pré et post progression relatifs à chaque stratégie. Quand nous utilisons les coûts estimés en vie réelle pondérés par la durée de suivi, pazopanib n'est coût-efficace que dans 12 % à 37 % des cas. Cependant, quand nous utilisons les coûts estimés en vie réelle non pondérés

par la durée de suivi, la probabilité que pazopanib soit coût-efficace varie entre 53 % et 56 %. Si nous utilisons en post progression les coûts toutes molécules confondues, la méthode de valorisation adoptée n'a plus aucun impact sur la décision (Tableau 32).

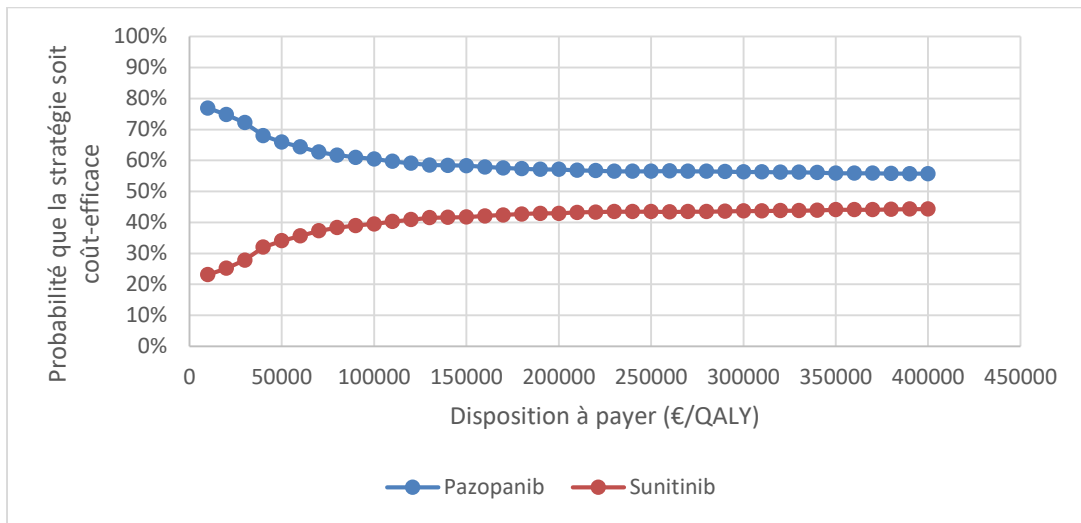


FIGURE 15 COURBES D'ACCEPTABILITÉ POUR L'ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 1

TABLEAU 32 RÉSULTATS DES ANALYSES DE SENSIBILITÉ,
BI-VARIÉES ET MULTI-VARIÉES, DU SCÉNARIO 1

Analyse	Résultats déterministes				Résultats probabilistes (%)					
	Différence entre pazopanib et sunitinib		RDCR (€/QALY)	BMN pour $\lambda=100\ 000$ (€/QALY)	Probabilité que :					
	Coûts (€)	QALY			Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=50\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=100\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=200\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=400\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit dominant	Sunitinib soit dominant
Analyse de référence	-2 796	0,021	Pazopanib dominant	4 880	66	60	57	56	40	9
Utilisation des données d'utilité différentes entre les traitements en SSP. Données de l'étude Capri et <i>al.</i>	-2 796	0,062	Pazopanib dominant	9 007	74	69	68	66	49	7
Utilisation des données d'utilité différentes entre les traitements en SSP. Données de l'étude Capri et <i>al.</i> et un horizon temporel de 5 ans	-2 496	0,056	Pazopanib dominant	8 106	78	76	72	70	50	6

Analyse	Résultats déterministes				Résultats probabilistes (%)					
	Différence entre pazopanib et sunitinib		RDCR (€/QALY)	BMN pour $\lambda=100\ 000$ (€/QALY)	Proportion des itérations où					
	Coûts (€)	QALY			Pazopanib est coût-efficace pour $\lambda=50\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib est coût-efficace pour $\lambda=100\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib est coût-efficace pour $\lambda=200\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib est coût-efficace pour $\lambda=400\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit dominant	Sunitinib soit dominant
Utilisation des données d'utilité différentes entre les traitements en SSP. Données de l'étude Delea et <i>al.</i>	-2 796	0,097	Pazopanib dominant	12 499	82	78	76	74	54	5
Utilisation de la distribution log-normale pour la SSP et la SG tout au long de l'horizon temporel du modèle	-5 357	0,013	Pazopanib dominant	6 642	73	62	55	53	41	4
Utilisation d'une distribution log logistique pour la SSP et la SG tout au long de l'horizon temporel du modèle	-5 606	0,020	Pazopanib dominant	7 584	73	63	57	53	44	3
Utilisation des données empiriques et extrapolation par une distribution de Weibull	-1 543	-0,03	50 892	-1 489	49	44	42	41	28	19

Analyse	Résultats déterministes				Résultats probabilistes (%)					
	Différence entre pazopanib et sunitinib		RDCR (€/QALY)	BMN pour $\lambda=100\ 000$ (€/QALY)	Proportion des itérations où					
	Coûts (€)	QALY			Pazopanib est coût-efficace pour $\lambda=50\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib est coût-efficace pour $\lambda=100\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib est coût-efficace pour $\lambda=200\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib est coût-efficace pour $\lambda=400\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit dominant	Sunitinib soit dominant
Utilisation des données empiriques et extrapolation de la SSP par une distribution de Weibull sur un horizon temporel de 5ans	-1 006	0,022	Pazopanib dominant	3 252	61	60	60	58	37	17
Prise en compte des décréments d'utilité liés à la survenue d'un EI	-2 796	0,024	Pazopanib dominant	5 226	63	59	55	54	38	9
Coûts en vie réelle non pondérés	1 297	0,021	62 189	788	53	53	55	56	26	17
Coûts en vie réelle pondérés	33 562	0,021	1 609 815	-31 477	7	12	24	37	2	41
Coûts en vie réelle non pondérés. En post progression utilisation du coût toutes molécules confondues pour les deux stratégies	-264	0,021	Pazopanib dominant	2 364	56	57	58	57	25	16

Analyse	Résultats déterministes				Résultats probabilistes (%)					
	Différence entre pazopanib et sunitinib		RDCR (€/QALY)	BMN pour $\lambda=100\ 000$ (€/QALY)	Proportion des itérations où					
	Coûts (€)	QALY			Pazopanib est coût-efficace pour $\lambda=50\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib est coût-efficace pour $\lambda=100\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib est coût-efficace pour $\lambda=200\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib est coût-efficace pour $\lambda=400\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit dominant	Sunitinib soit dominant
Coûts en vie réelle pondérés. En post progression utilisation du coût toutes molécules confondues pour les deux stratégies	-4 151	0,021	Pazopanib dominant	6 251	65	61	58	56	28	13

Le pourcentage des itérations où sunitinib est coût-efficace est égale à 100-le pourcentage des itérations où pazopanib est coût-efficace.

IV.2.2 SCÉNARIO 2 : EFFICIENCE ESTIMÉE À PARTIR DES DONNÉES D'ESSAI À TRAVERS UNE COMPARAISON INDIRECTE

IV.2.2.1 CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION SIMULÉE

Il s'agit de patients atteints d'un CRM naïfs aux traitements. La population simulée est donc la population des différents essais de la comparaison indirecte.

IV.2.2.2 PRINCIPALES DONNÉES UTILISÉES EN ANALYSE DE RÉFÉRENCE

Pour estimer la proportion de patients dans chaque état de santé, nous avons utilisé en analyse de référence une distribution de Weibull ajustée aux données de SSP et SG du bras IFN- α de l'essai pivot de sunitinib et les coûts de la littérature. Nous avons choisi d'ajuster la distribution de Weibull au bras IFN- α et non celui de sunitinib car l'ajustement paramétrique aux courbes de KM de sunitinib était médiocre. La probabilité cumulée de survenue d'un EI est calculée pour chaque stratégie thérapeutique à partir des données des essais respectivement l'essai pivot de sunitinib et l'essai pivot de pazopanib (Tableau 19). Les données d'utilité et de coûts sont les mêmes que celles utilisées dans le scénario 1.

Les principaux paramètres utilisés en analyse de référence sont décrits dans le tableau 33.

TABLEAU 33 PRINCIPALES DONNÉES UTILISÉES EN ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 2

Variables	Pazopanib	Sunitinib	Sources
Paramètres de la distribution de Weibull pour la SG de l' IFN- α			
Shape	1,0395		Analyses des DIP reconstruites à partir des Kaplan-Meier publiés de l'essai pivot de sunitinib
Scale	144,0652		
Paramètres de la distribution de Weibull pour la SSP de l' IFN- α			
Shape	1,2001		Analyses des DIP reconstruites à partir des Kaplan-Meier publiés de l'essai pivot de sunitinib
Scale	29,9379		
Hazard Ratios vs IFN- α [IC95%]			
SSP	0,512 [0,326-0,802]	0,539 [0,451-0,643]	Essai pivot sunitinib et comparaison indirecte soumise au NICE
SG	0,627 [0,173-2,269]	0,647 [0,483-0,870]	
Intensité relative de dose	0,86	0,86	Dossier de pazopanib soumis au NICE

Variables	Pazopanib	Sunitinib	Sources
Décréments d'utilité Moyenne (SE)			
SSP vs Bonne santé	0,205 (0,017)		Swinburn et al.
SPP vs SSP	0,244 (0,061) ^T		Capri et al.
Coûts appliqués en une fois Moyenne (SE)			
Médicaments ultérieurs	7 122,26 € (1 780,56) ^T		Calculé à partir de la littérature et l'analyse d'OA (cf. tableau 21)
Décès	6 112,40 € (1 528,10) ^T		Calculé à partir de la littérature et de l'analyse PMSI (cf. tableau 22)
Coûts mensuels Moyenne (SE)			
En SSP	187,65 € (46,91) ^T		Estimé à partir de la littérature
En SPP	160,14 € (40,40) ^T		
Autres coûts Moyenne (SE)			
Coût journalier de traitement	93,80 € (23,45) ^T	156,72 € (39,18) ^T	Estimé à partir de la littérature (cf. tableau 21)
Coûts des EI Moyenne (SE)			
Diarrhée	1 433,69 € (358,42) ^T		Estimé à partir de la littérature et de l'analyse du PMSI (cf. tableau 23)
Nausée/Vomissement	87,18 € (21,79) ^T		
HTA	86,35 € (21,59) ^T		
Asthénie/Fatigue	106,75 € (26,69) ^T		

^T SE=0,25* moyenne

IV.2.2.3 RÉSULTATS DE L'ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 2

La SSP et la SG estimées par le modèle pour les deux traitements évalués sont schématisées dans la figure 16. Le modèle estime qu'au bout de dix ans environ 9 % des patients sont en vie. En analyse de référence, le modèle estime que pazopanib est plus efficace et plus coûteux que sunitinib. Le RDCR de pazopanib versus sunitinib en analyse de référence était de 25 316 €/QALY. Le Bénéfice Monétaire Net (BMN) pour une disposition à payer de 100 000 €/QALY, était de 3 776 € (Tableau 34).

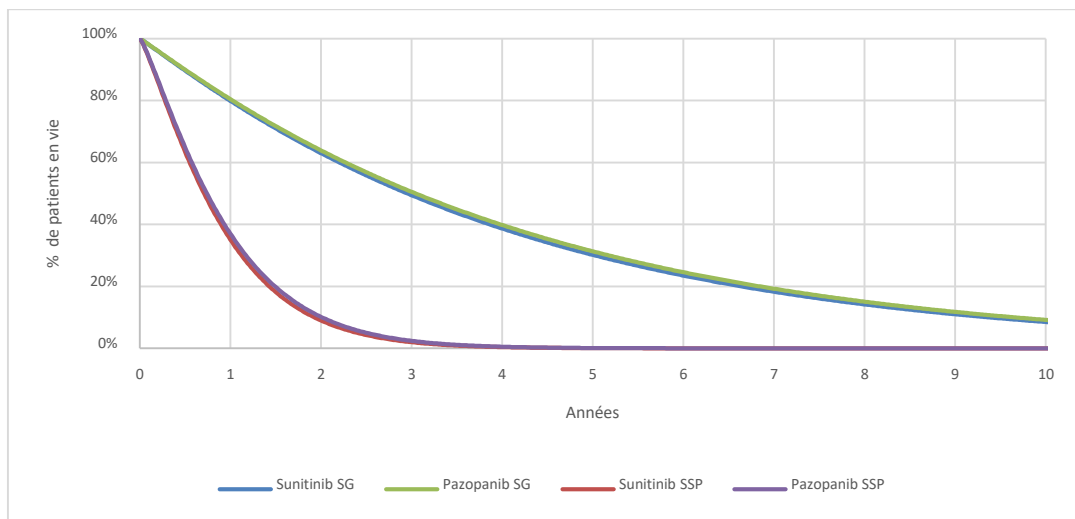


FIGURE 16 SSP ET SG ESTIMÉES PAR LE MODÈLE EN ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 2

TABLEAU 34 SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DE L'ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 2

	Pazopanib	Sunitinib	Pazopanib vs Sunitinib
<i>Effectiveness non actualisée</i>			
Années de vie en SSP	0,953	0,913	0,040
Années de vie en SPP	2,955	2,905	0,050
Année de vie	3,908	3,818	0,090
QALY	2,385	2,326	0,059
<i>Effectiveness actualisée</i>			
Années de vie en SSP	0,939	0,901	0,038
Années de vie en SPP	2,593	2,556	0,037
Année de vie	3,532	3,457	0,075
QALY	2,175	2,125	0,051
<i>Coûts actualisés (€)</i>			
Traitements	30 942	29 691	1 251
Effets indésirables	112	164	-52
Autres coûts en SSP	2 115	2 029	85
Coûts en SPP	13 784	13 788	-4
Total des coûts	46 953	45 672	1 280
<i>RDCR</i>			
Coût par année de vie en SSP			33 726
Coût par année de vie			17 075
Coût par QALY			25 316

	Pazopanib	Sunitinib	Pazopanib vs Sunitinib
BMN par seuil de disposition à payer(€)			
50 000 €/QALY			1 248
100 000 €/QALY			3 776
150 000 €/QALY			6 305
200 000 €/QALY			8 833

IV.2.2.4 RÉSULTATS DES ANALYSES DE SENSIBILITÉ DU SCÉNARIO 2

IV.2.2.4.1 ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES

Les analyses de sensibilité déterministes uni-variées, montrent que les résultats sont sensibles aux HRs de SSP et SG (Figure 17).

Dans les analyses de sensibilité déterministes dans lesquelles les coûts sont estimés à partir de la littérature, pazopanib s'avère être plus efficace et plus coûteux. L'utilisation des coûts estimés en vie réelle engendre des résultats différents de l'utilisation des coûts issus de la littérature. Pazopanib devient une stratégie dominante à l'exception de l'analyse où les coûts estimés en vie réelle pour chacune des molécules et pondérés par la durée de suivi sont utilisés (Tableau 35). Dans ce cas de figure, pazopanib n'est plus coût-efficace pour une disposition à payer inférieure à 908 000 €/QALY. Le RDCR est similaire entre l'analyse de référence et l'utilisation des données empiriques extrapolées par une distribution de Weibull.

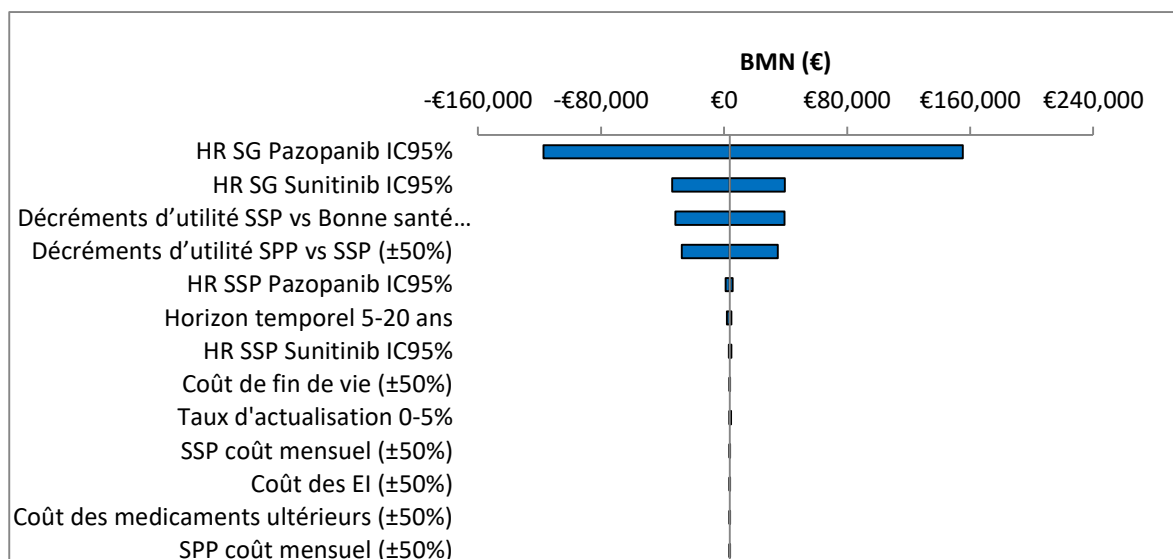


FIGURE 17 DIAGRAMME EN TORNADE DU SCÉNARIO 2

Ce diagramme en tornade représente le BMN pour $\lambda=100\ 000\ \text{€/QALY}$.

IV.2.2.4.2 ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES

Les analyses de sensibilité probabilistes montrent que dans la majorité des analyses complémentaires envisagées, la probabilité que pazopanib soit coût-efficace pour des dispositions à payer entre 100 000 €/QALY et 400 000 €/QALY est plus faible que la probabilité que sunitinib soit la stratégie la plus coût-efficace. Ceci reste vrai quand nous utilisons le coût en vie réelle pondéré par la durée de suivi et différents selon le traitement de première ligne. Mais n'est plus vrai quand nous utilisons les autres coûts estimés en vie réelle. Dans ces cas de figure, pazopanib devient la stratégie la plus coût-efficace et ce pour des dispositions à payer de moins de 200 000 €/QALY.

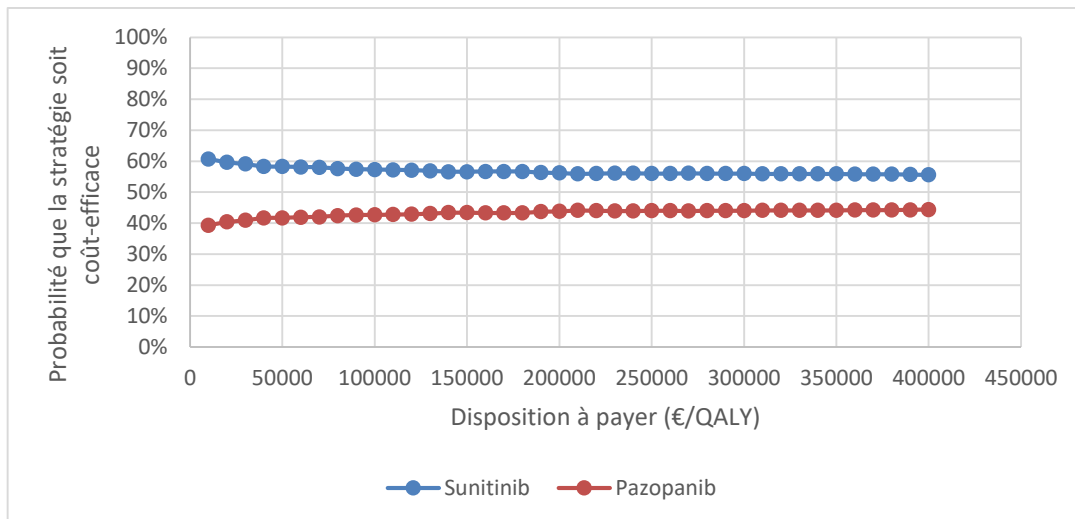


FIGURE 18 COURBES D'ACCEPTABILITÉ
POUR L'ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 2

TABLEAU 35 RÉSULTATS DES ANALYSES DE SENSIBILITÉ
BI-VARIÉES ET MULTI-VARIÉES DU SCÉNARIO 2

Analyse	Résultats déterministes				Résultats probabilistes (%)					
	Différence entre pazopanib et sunitinib		RDCR (€/QALY)	BMN pour $\lambda=100\ 000$ (€/QALY)	Probabilité que :					
	Coûts (€)	QALY			Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=50\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=100\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=200\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=400\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit dominant	Sunitinib soit dominant
Analyse de référence	1 280	0,051	25 316	4 630	42	43	44	56	13	21
Utilisation des données d'utilité différentes entre les traitements en SSP. Données de l'étude Capri et <i>al.</i>	1 280	0,070	18 169	5 766	47	48	48	49	15	20
Utilisation des données d'utilité différentes entre les traitements en SSP. Données de l'étude Delea et <i>al.</i>	1 280	0,100	12 791	8 728	52	53	53	53	15	17

Analyse	Résultats déterministes				Résultats probabilistes (%)					
	Différence entre pazopanib et sunitinib		RDCR (€/QALY)	BMN pour $\lambda=100\ 000$ (€/QALY)	Probabilité que :					
	Coûts (€)	QALY			Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=50\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=100\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=200\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=400\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit dominant	Sunitinib soit dominant
Utilisation de la distribution log-normale pour la SSP et la SG tout au long de l'horizon temporel du modèle	3 228	0,069	46 566	3 705	44	47	47	47	15	22
Utilisation d'une distribution log logistique pour la SSP et la SG tout au long de l'horizon temporel du modèle	3 802	0,074	51 668	3 556	44	45	46	46	14	21
Utilisation des données empiriques et extrapolation par une distribution de Weibull	1 386	0,052	26 568	3 830	46	46	47	47	17	23
Prise en compte des décrets d'utilité liés à la survenue d'un EI	1 280	0,055	23 095	4 263	50	51	51	51	16	19
Coûts en vie réelle non pondérés	-99	0,051	Pazopanib dominant	5 199	60	60	49	46	10	7

Analyse	Résultats déterministes				Résultats probabilistes (%)					
	Différence entre pazopanib et sunitinib		RDCR (€/QALY)	BMN pour $\lambda=100\ 000$ (€/QALY)	Probabilité que :					
	Coûts (€)	QALY			Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=50\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=100\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=200\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=400\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit dominant	Sunitinib soit dominant
Coûts en vie réelle pondérés	45 924	0,051	908 195	-40 867	31	17	26	38	2	18
Coûts en vie réelle non pondérés en post progression utilisation du coût toutes molécules confondues pour les deux stratégies	-2 462	0,051	Pazopanib dominant	7 562	58	63	54	52	9	5
Coûts en vie réelle pondérés en post progression utilisation du coût toutes molécules confondues pour les deux stratégies	-1 395	0,051	Pazopanib dominant	6 495	61	60	48	47	10	5

Le pourcentage des itérations où sunitinib est coût-efficace est égale à 100-le pourcentage des itérations où pazopanib est coût-efficace.

IV.2.3 SCÉNARIO 3 : EFFICIENCE ESTIMÉE EN VIE RÉELLE

IV.2.3.1 CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION SIMULÉE

Il s'agit de patients français atteints d'un CRM naïfs aux traitements par thérapie ciblée. La population simulée est donc la population de l'analyse du DCIR. Les caractéristiques de cette population sont décrites dans le tableau 14.

IV.2.3.2 PRINCIPALES DONNÉES UTILISÉES EN ANALYSE DE RÉFÉRENCE

Pour estimer la proportion de patients dans chaque état de santé, nous avons utilisé en analyse de référence une distribution de Weibull ajustée aux données de SSP et de SG de sunitinib estimées à partir de l'analyse du DCIR.

L'analyse du DCIR ne nous a pas permis de comparer la survie entre les deux groupes. Ainsi, pour dériver la proportion de patients dans chaque état de santé pour pazopanib, nous avons utilisé l'efficacité relative issue de COMPARZ. Cette approche est souvent utilisée dans les évaluations médico-économiques en vie réelle publiées.

Concernant les données de coûts nous avons utilisé, en analyse de référence, pour l'état pré-progression les coûts non pondérés par la durée de suivi relatifs à chaque molécule. En post progression, nous avons utilisé le coût unique toutes molécules confondues. En effet, du fait du faible nombre de patients qui ont progressé sous pazopanib, une grande incertitude entoure les estimations des coûts en post progression dans ce groupe. Les principaux paramètres du modèle utilisés en analyse de référence sont décrits dans le tableau 36.

TABLEAU 36 PRINCIPALES DONNÉES UTILISÉES
EN ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 3

Variables	Pazopanib	Sunitinib	Sources
Paramètres de la distribution de Weibull pour la SG de sunitinib			
Shape	0,9148		Analyse de DCIR
Scale	100,915		
Paramètres de la distribution de Weibull pour la SG de sunitinib			
Shape	0,9827		Analyse de DCIR
Scale	56,0304		
Hazard Ratios pazopanib vs sunitinib [IC95%]			
SSP	1,047 [0,898-1,219]		COMPARZ
SG	0,915 [0,786-1,065]		
Intensité relative de dose	1	1	Fixée à 1 car les interruptions et les diminutions de dose sont prises en compte dans le calcul du coût

Variables	Pazopanib	Sunitinib	Sources
Décréments d'utilité Moyenne (SE)			
SSP vs Bonne santé	0,205 (0,017)	0,205 (0,017)	Swinburn et al.
SPP vs SSP	0,244 (0,061) [†]	0,244 (0,061) [†]	Capri et al.
Coûts mensuels Moyenne (SE)			
Coûts médicaux en SSP	1 975,38 € (416,62)	2 451,15 € (190,34)	Analyse du DCIR coûts non pondérés par la durée de suivi
Coûts non médicaux en SSP	200,20 € (53,63)	381,49 € (33,41)	
Coûts médicaux en SPP	6 051,93 € (416,62)		
Coûts non médicaux en SPP	359,60 € (38,86)		
Autres coûts Moyenne (SE)			
Coût journalier de traitement	66,86 € (6,41)	87,11 € (2,64)	Analyse du DCIR coûts non pondéré par la durée de suivi

[†] SE=0,25* moyenne

IV.2.3.3 RÉSULTATS DE L'ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 3

La SSP et la SG estimées par le modèle sont présentées dans la figure 19. On observe qu'au bout de dix ans environ 1 % des patients sont en vie. En analyse de référence, le modèle estime que les patients traités par pazopanib gagnent 0,08 QALY de plus que ceux traités par sunitinib. Le coût total de pazopanib est plus élevé, la différence s'explique par les coûts en post progression.

En analyse de référence, le RDCR de pazopanib *versus* sunitinib était de 73 553 €/QALY. Le Bénéfice Monétaire Net (BMN) pour une disposition à payer de 100 000 €/QALY, était de 2 104 € (Tableau 37).

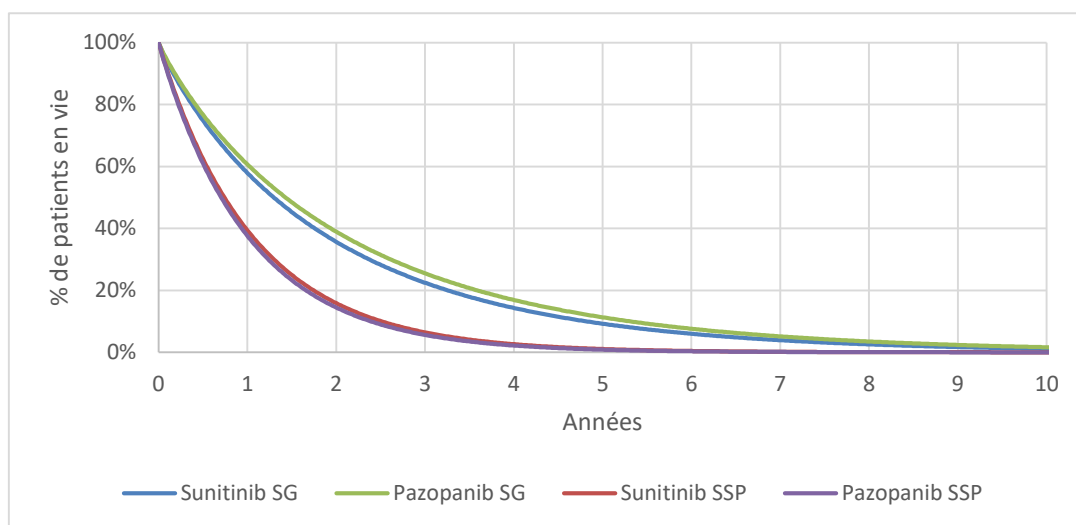


FIGURE 19 SSP ET SG ESTIMÉES PAR LE MODÈLE EN ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 3

TABLEAU 37 SYNTHÈSE DES RÉSULTATS
DE L'ANALYSE DE RÉFÉRENCE DU SCÉNARIO 3

	Pazopanib	Sunitinib	Pazopanib vs Sunitinib
<i>Effectiveness non actualisée</i>			
Années de vie en SSP	1,040	1,092	-0,052
Années de vie en SPP	1,150	0,909	0,242
Année de vie	2,190	2,001	0,189
QALY	1,460	1,369	0,091
<i>Effectiveness actualisée</i>			
Années de vie en SSP	1,016	1,065	-0,049
Années de vie en SPP	1,034	0,819	0,215
Année de vie	2,050	1,884	0,166
QALY	1,377	1,298	0,080
<i>Coûts actualisés (€)</i>			
Traitements	21 530	22 573	-1 043
Effets indésirables	0	0	0
Autres coûts en SSP	26 516	36 196	-9 681
Coûts en SPP	79 589	63 012	16 577
Total des coûts	127 634	121 781	5 853
<i>RDCR</i>			
Coût par année de vie en SSP			Dominé
Coût par année de vie			35 206
Coût par QALY			73 553
<i>BMN par seuil de disposition à payer(€)</i>			
50 000 €/QALY			-1 874
100 000 €/QALY			2 104
150 000 €/QALY			6 083
200 000 €/QALY			10 062

^T Inclus dans le coût de suivi

IV.2.3.4 RÉSULTATS DES ANALYSES DE SENSIBILITÉ DU SCÉNARIO 3

IV.2.3.4.1 ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES

Les analyses de sensibilité déterministes uni-variées, montrent que les résultats sont sensibles aux HRs de SSP, HR de SG et les décréments d'utilité (Figure 20).

Dans les analyses de sensibilité déterministes dans lesquelles les coûts sont estimés à dire d'experts, pazopanib s'avère être plus efficace et moins coûteux. L'utilisation en pré-progression, de données d'utilité différenciée entre les deux traitements ainsi que l'utilisation en post progression des coûts toutes molécules confondues et pondérés par la durée de suivi, a un impact sur le RDCR en faveur de pazopanib. Dans toutes les autres analyses déterministes testées, nous observons une augmentation du RDCR par rapport à l'analyse de référence.

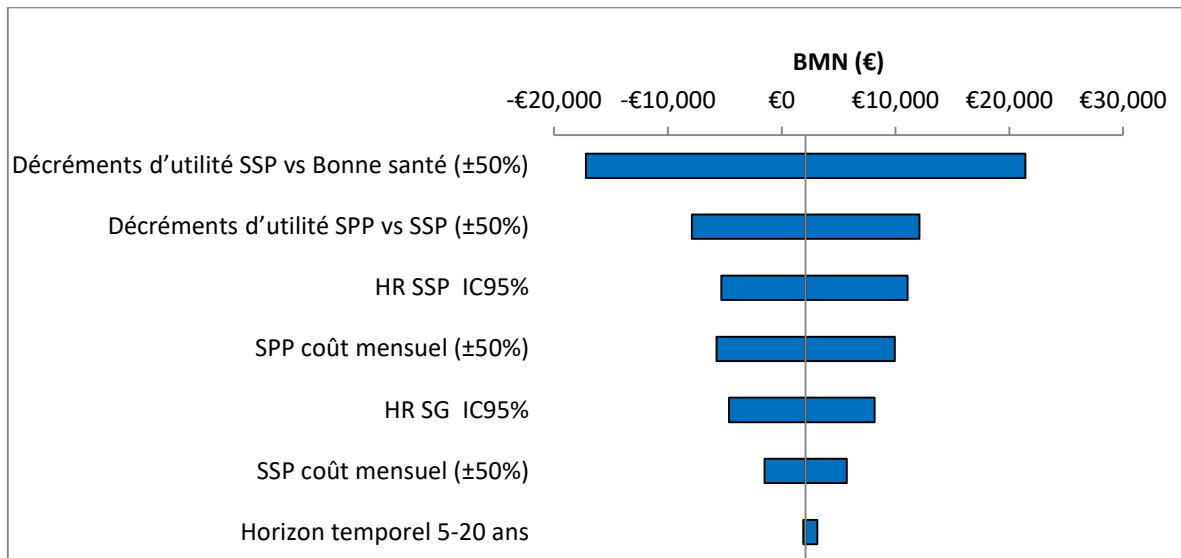


FIGURE 20 DIAGRAMME EN TORNADE DU SCÉNARIO 3

Ce diagramme en tornade représente le BMN pour $\lambda=100\ 000\ \text{€}/\text{QALY}$

IV.2.3.4.2 ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES

Les analyses de sensibilité probabilistes montrent que la probabilité que pazopanib soit la stratégie la plus coût-efficace est plus élevée que celle de sunitinib, pour des dispositions à payer variant entre 100 000 €/QALY et 400 000 €/QALY (Tableau 38). À contrario, l'analyse dans laquelle nous avons utilisé les coûts par molécule, pondérés par la durée de suivi montre que sunitinib est la stratégie la plus coût-efficace pour une disposition à payer de moins de 290 000 €/QALY.

De plus, dans la majorité des analyses de sensibilité réalisées, nous remarquons que pour des dispositions à payer variant entre 0 €/QALY et 140 000 €/QALY sunitinib s'avère être la stratégie la plus coût-efficace (Figure 21).

Par ailleurs, la probabilité qu'une des deux stratégies soit dominante reste faible, exceptée l'analyse utilisant des coûts collectés à dire d'experts. Dans cette dernière la probabilité que pazopanib soit une stratégie dominante est de 42 %.

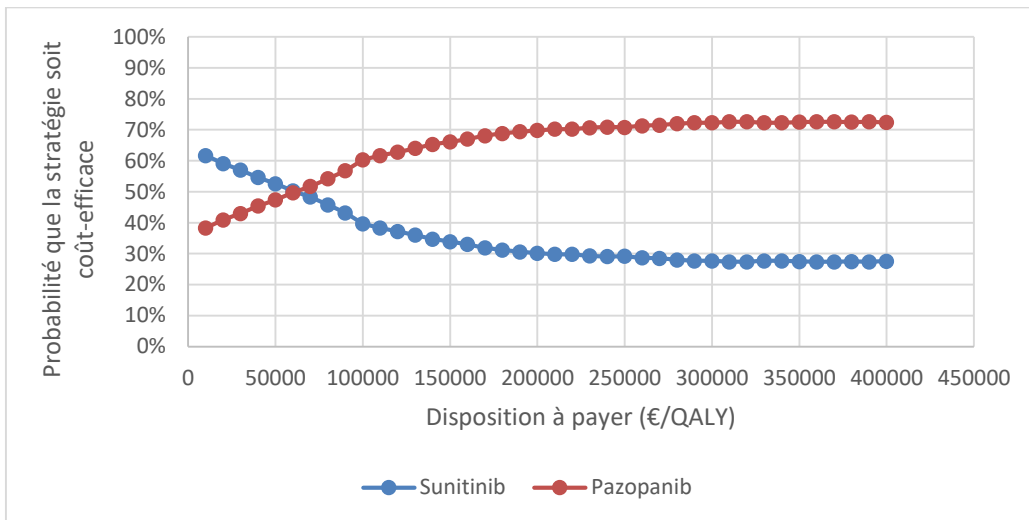


FIGURE 21 COURBES D'ACCEPTABILITÉ
 ISSUES DE L'ANALYSE PRINCIPALE DU SCÉNARIO 3

TABLEAU 38 ANALYSES DE SENSIBILITÉ
BI-VARIÉES ET MULTIVARIÉES DU SCÉNARIO 3

Analyse	Résultats déterministes				Résultats probabilistes (%)					
	Différence entre pazopanib et sunitinib		RDCR (€/QALY)	BMN pour $\lambda=100\ 000$ (€/QALY)	Probabilité que :					
	Coûts (€)	QALY			Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=50\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=100\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=200\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=400\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit dominant	Sunitinib soit dominant
Analyse de référence	5 853	0,08	73 553	2 104	47	60	70	72	21	12
Utilisation des données d'utilité différentes entre les traitements en SSP. Données de l'étude Capri et al.	5 853	0,111	52 645	5 265	50	65	80	84	25	6
Utilisation des données d'utilité différentes entre les traitements en SSP. Données de l'étude Delea et al.	5 853	0,142	41 090	8 391	56	74	85	87	25	8

Analyse	Résultats déterministes				Résultats probabilistes (%)					
	Différence entre pazopanib et sunitinib		RDCR (€/QALY)	BMN pour $\lambda=100\ 000$ (€/QALY)	Probabilité que :					
	Coûts (€)	QALY			Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=50\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=100\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=200\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=400\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit dominant	Sunitinib soit dominant
Utilisation de la distribution log-normale pour la SSP et la SG tout au long de l'horizon temporel du modèle	9 206	0,103	89 300	1 103	43	57	68	73	19	11
Utilisation d'une distribution log logistique pour la SSP et la SG tout au long de l'horizon temporel du modèle	8 762	0,100	87 574	1 243	32	43	56	64	20	11
Utilisation des données empiriques et extrapolation par une distribution de Weibull	6 325	0,083	75 835	2 105	43	58	70	75	21	11
Coûts en vie réelle non pondérés	6 650	0,08	83 571	1 307	44	54	64	70	24	13
Coûts en vie réelle pondérés	23 164	0,08	291 097	-15 207	10	18	39	58	2	24

Analyse	Résultats déterministes				Résultats probabilistes (%)					
	Différence entre pazopanib et sunitinib		RDCR (€/QALY)	BMN pour $\lambda=100\ 000$ (€/QALY)	Probabilité que :					
	Coûts (€)	QALY			Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=50\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=100\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=200\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=400\ 000$ (€/QALY)	Pazopanib soit dominant	Sunitinib soit dominant
Coûts en vie réelle pondérés en post progression utilisation du coût toutes molécules confondues pour les deux stratégies	1 239	0,08	15 568	6 761	60	73	77	77	31	9
Exclusion des indemnités journalières	7 077	0,08	88 935	880	40	54	66	72	19	14
Coûts collectés à dire d'experts	-961	0,08	Pazopanib dominant	8 961	78	79	78	78	42	7

Le pourcentage des itérations où sunitinib est coût-efficace est égale à 100- le pourcentage des itérations où pazopanib est coût-efficace.

IV.3 COMPARAISON DES *SCENARII* ENTRE EUX

L'analyse médico-économique basée sur les données de comparaison directe favorise l'adoption de pazopanib. Cette analyse montre que pazopanib est plus efficace et moins coûteux dans 40 % des cas. De plus, la probabilité que pazopanib soit coût-efficace était de 66 % et 60 % respectivement pour des dispositions à payer de 50 000 €/QALY et de 100 000 €/QALY. Les analyses de sensibilité montrent que les décrets d'utilité utilisés ont un impact important sur les données.

Lorsqu'on utilise les données de la comparaison indirecte dans l'EME de pazopanib *versus* sunitinib, le RDCR de pazopanib *versus* sunitinib s'élève à 25 315 €/QALY et sunitinib s'avère être la stratégie la plus coût-efficace pour des dispositions à payer de 50 000 €/QALY et 100 000 €/QALY. Les résultats semblent être sensibles à la fois aux décrets d'utilité mais également à l'efficacité comparative utilisée.

Par ailleurs, en vie réelle le RDCR est encore plus élevé et atteint 73 553 €/QALY. Dans ce dernier cas de figure, nous notons que sunitinib est la stratégie la plus coût-efficace pour une disposition à payer de 50 000 €/QALY. Pour une disposition à payer de 100 000 €/QALY pazopanib devient la stratégie la plus coût-efficace. Les analyses uni-variées montrent que les résultats sont très sensibles aux données d'utilité, d'efficacité relative et de coût.

Si nous utilisons les données de coûts de l'analyse de référence du scénario 3 avec des données d'efficacité issues des essais (comparaisons directes ou comparaisons indirectes), pazopanib devient une stratégie dominante en analyse déterministe.

Par ailleurs, les analyses de sensibilité des *scenarii* 1 et 2 montrent que l'impact de la non prise en compte des décrets d'utilité suite à la survenue d'un EI est négligeable.

Les résultats des analyses de référence des trois *scenarii* sont présentés dans le tableau 39.

TABLEAU 39 SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ANALYSES
DE RÉFÉRENCE DES TROIS SCENARII ÉVALUÉS

Scénario	RDCR (€/QALY)	Probabilité que pazopanib soit coût- efficace pour $\lambda=50\ 000$ (€/QALY)	Probabilité que pazopanib soit coût-efficace pour $\lambda=100\ 000$ (€/QALY)	Probabilité que pazopanib soit dominant	Probabilité que sunitinib soit dominant
Scénario 1 : comparaison directe	Pazopanib dominant	66 %	60 %	40 %	9 %
Scénario 2 : comparaison indirecte	25 315	42 %	43 %	13 %	21 %
Scénario 3 vie réelle	73 553	47 %	60 %	21 %	12 %

CHAPITRE V

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Les résultats d'efficience sont sensibles aux sources de données mais également à l'approche utilisée pour estimer les paramètres du modèle. Ainsi, les comparaisons directes sont considérées comme la référence en termes d'estimation des données d'efficacité et de qualité de vie [81]. Néanmoins, en l'absence d'une comparaison directe et afin de réduire l'incertitude sur les paramètres d'efficacité dans les modèles, il est recommandé d'utiliser des données d'efficacité issues de comparaisons mixtes [12]. Cette dernière est une approche statistique qui combine à la fois des données issues de comparaisons directe et indirecte [82]. Ces comparaisons mixtes peuvent être réalisées en utilisant uniquement les données agrégées publiées, les données individuelles de patients ou en combinant les deux. Plusieurs études avaient suggéré que les comparaisons mixtes sur données individuelles étaient plus précises que celles sur données agrégées [82]. Ainsi, nous avons initialement voulu explorer l'impact sur les résultats d'efficience issus des analyses sur la base de comparaisons indirectes sur données individuelles *versus* celles réalisées sur les données agrégées et les comparer aux résultats d'efficience fondées uniquement sur la comparaison directe. Et ce, afin d'explorer quelle technique permettait de réduire l'incertitude autour des résultats d'efficience et de donner les résultats les plus plausibles. Néanmoins, nous n'avons pas pu avoir accès aux données individuelles des essais et avons donc réorienté le sujet de thèse pour explorer l'impact sur les résultats d'efficience de l'utilisation des données de comparaisons directes *versus* les données de comparaisons indirectes ainsi que d'explorer l'impact sur les résultats d'efficience de l'utilisation de données collectées en vie réelle. Afin d'illustrer l'impact sur les résultats d'efficience des sources de données ainsi que de la nature des données utilisées dans le modèle, nous avons pris l'exemple de l'efficience de pazopanib *versus* sunitinib dans le traitement de première ligne du CRM.

Pour répondre aux objectifs de la thèse, nous avons ainsi étudié trois *scenarii* : un scénario comparaison directe, un scénario comparaison indirecte et un scénario vie réelle.

- le scénario comparaison directe (scénario 1) dans lequel les données cliniques étaient dérivées de l'essai COMPARZ et les coûts collectés à travers une analyse de la littérature associée aux analyses de bases de données telles que le PMSI et OA. Pour estimer la proportion de patients dans chaque état de santé, les courbes de survie de pazopanib et de sunitinib issues de COMPARZ avaient été utilisées directement ;
- le scénario comparaison indirecte (scénario 2) qui repose sur des hypothèses similaires à celle du scénario 1 à l'exception de la prise en compte des données de survie. Dans ce scénario, les courbes de SSP et SG, du bras IFN- α avaient été utilisées comme courbes de référence. Ainsi, pour estimer les courbes de survie de

pazopanib et de sunitinib les HRs issus respectivement d'une comparaison indirecte comparant pazopanib à sunitinib et de l'essai pivot de sunitinib avaient été utilisés;

- et le scénario vie réelle (scénario 3) dans lequel les courbes de survie ainsi que les coûts provenaient d'une analyse du DCIR de la région Île-de-France. L'efficacité relative était dérivée de l'essai COMPARZ comparant pazopanib à sunitinib.

Dans les trois *scenarii* évalués, nous avons utilisé les données d'utilité dérivées de la littérature.

V.1 L'EFFICIENCE FONDÉE SUR LES DONNÉES ISSUES D'UNE COMPARAISON DIRECTE

L'analyse de l'efficacité basée sur l'essai COMPARZ et les coûts collectés dans la littérature (scénario comparaison directe), montre que pazopanib entraîne une augmentation de 0,021 QALY par rapport à sunitinib et ce pour un moindre coût. Les analyses de sensibilité probabilistes montrent que pazopanib est une stratégie dominante dans 40 % des cas. La probabilité que pazopanib soit la stratégie la plus coût-efficace variait entre 66 % pour une disposition à payer de 50 000 €/QALY et 56 % pour une disposition à payer de 400 000 €/QALY.

Par ailleurs, comme le montre le diagramme en tornade du scénario comparaison directe (scénario 1), les résultats sont sensibles aux données d'utilité utilisées. Ceci est confirmé par les résultats des analyses bi-variées et multivariées dans lesquelles nous avons utilisé des données d'utilité différenciées entre les deux traitements. Ainsi, si nous utilisons les données d'utilité collectées dans PISCES, la probabilité que pazopanib soit la stratégie la plus coût-efficace, pour une disposition à payer de 50 000 €/QALY, serait de 82% et la probabilité que pazopanib soit une stratégie dominante serait de 54%. De même, les analyses bi-variées et multivariées montrent que les résultats sont sensibles à la source de données de coûts et à la méthode d'estimation des coûts. Ce point sera abordé en détail dans le paragraphe « Impact des données de coûts collectées en vie réelle ».

Les résultats de l'analyse de référence de ce scénario sont cohérents avec les résultats des EME fondées sur l'essai COMPARZ [32–34,71]. Le nombre de QALY incrémental estimé dans notre analyse est plus faible que celui estimé dans les EME publiées. Cette différence s'explique par l'utilisation de données d'utilité différentes, un horizon temporel plus long et une distribution de Weibull sur tout l'horizon temporel du modèle. En effet, si nous utilisons les données empiriques et les données d'utilité utilisées par Capri et *al.* sur un horizon temporel de cinq ans, nous obtenons un résultat similaire en termes de QALY [33]. Et ce malgré le fait que les modèles publiés aient utilisé la SSP estimée par les investigateurs alors que nous avons utilisé la SSP estimée par un comité indépendant d'experts [32–34,71].

V.2 L'EFFICIENCE FONDÉE SUR LES DONNÉES ISSUES D'UNE COMPARAISON INDIRECTE

L'analyse d'efficience, fondée sur la comparaison indirecte publiée dans le dossier de pazopanib soumis au NICE (scénario comparaison indirecte), montre que pazopanib entraîne un gain de 0,051 QALY par rapport au sunitinib et un coût incrémental de 1 280 €. Le RDCR s'élève ainsi à 25 316 €/QALY. Dans l'analyse de référence de ce scénario, la probabilité que pazopanib soit la stratégie la plus coût-efficace variait entre 42 % pour une disposition à payer de 50 000 €/QALY et 56 % pour une disposition à payer de 400 000 €/QALY. La probabilité que pazopanib soit une stratégie dominante n'est que de 13%.

Le diagramme en tornade du scénario 2 montre que les résultats sont très sensibles à l'efficacité relative en termes de survie globale de pazopanib *versus* IFN- α . Les résultats restent sensibles aux décrets d'utilité utilisés mais l'impact de ces derniers, en analyse uni-variée, devient secondaire comparé à l'impact de l'efficacité relative de pazopanib et de sunitinib *versus* IFN- α . Cependant, si nous utilisons, en pré-progression, des valeurs d'utilité différentes selon le traitement, la probabilité que pazopanib soit la stratégie la plus coût-efficace devient quasi constante quelle que soit la disposition à payer. Ceci suggère des résultats particulièrement sensibles aux valeurs d'utilité pouvant masquer la variabilité due à d'autres paramètres tel qu'observé dans notre exemple.

Afin de réduire l'incertitude autour des résultats, il peut paraître pertinent d'utiliser des valeurs d'utilité différenciées à condition que ces dernières soient d'une part des données robustes et d'autre part qu'elles reflètent bien la qualité de vie de la population étudiée. L'objectif de cette thèse n'étant pas d'évaluer l'efficience des deux produits mais d'analyser l'impact sur les résultats selon la nature des données ainsi que les sources de données utilisées, en l'absence de données d'utilité robustes, il est pertinent d'attribuer une utilité identique aux deux traitements.

Par ailleurs, en 2010 un modèle fondé sur la comparaison indirecte utilisée dans le scénario 2 a estimé le RDCR de pazopanib *versus* sunitinib à 10 787 £/QALY. Ce même modèle a montré que pazopanib était la stratégie la plus coût-efficace dans environ 55 % des cas, et ce pour des dispositions à payer de 20 000 £/QALY à 200 000 £/QALY [38]. Malgré des différences en termes de données de coûts et d'utilité nos résultats restent cohérents avec ceux du modèle fondé sur la même comparaison indirecte.

V.3 LES LIMITES RELATIVES AUX SCENARII 1 ET 2.

Les résultats des *scenarii* comparaison directe (scénario 1) et comparaison indirecte (scénario 2) doivent être interprétés au regard de certaines limites.

L'extrapolation des données de survie est une limite importante de cette étude. Nous ne disposons pas des données individuelles des essais et donc n'étions pas en mesure de prendre en compte les caractéristiques des patients lors de l'ajustement des modèles paramétriques. De plus, comme le montre Guyot et *al.*, pour améliorer la qualité des extrapolations, il faudrait combiner à la fois les données des essais et les données externes (par exemple les données de registres) [77]. Nous n'étions pas en mesure de combiner ces données, faute d'accès aux données individuelles. Malgré cela, les extrapolations à long terme semblent être cohérentes avec les extrapolations réalisées dans les autres EME publiées et les données de la littérature [19,41–43,83].

Par ailleurs, l'utilisation de données d'utilité étrangères et la non-prise en compte, en analyse de référence, des décrets d'utilité, liés à la survenue d'un effet indésirable, peuvent être considérées comme des limites de notre étude. En l'absence de données d'utilité robustes et afin de limiter l'impact de ce paramètre sur les résultats, nous avons utilisé des utilités communes aux deux traitements. Les analyses de sensibilité montrent que la prise en compte des décrets d'utilité relatif à la survenue d'EI a un impact marginal sur les résultats d'efficacité.

De plus, pour estimer les coûts utilisés en analyses de référence des *scenarii* 1 et 2, nous avons utilisé les consommations de ressources estimées chez les patients traités par une deuxième ligne de thérapies ciblées. En effet, en l'absence de données relatives à la première ligne, nous avons supposé que le suivi en routine (en dehors d'événements marqueur d'une progression) des patients traités était similaire d'une ligne à l'autre. On notera qu'une hypothèse semblable a été utilisée dans l'avis d'efficacité du nivolumab où les auteurs avaient estimé que la consommation de ressources des patients traités par une troisième ligne était identique à celle des patients traités par une deuxième ligne [64].

Enfin, les nouveaux traitements dans le cancer du rein métastatique commercialisés en 2016, ne sont pas pris en compte dans les analyses de la base de données OA. De ce fait, la distribution des molécules de deuxième ligne estimée à partir de l'analyse d'OA reflète la situation pendant la période de l'analyse mais pas la situation actuelle.

V.4 IMPACT SUR LES RÉSULTATS D'EFFICACITÉ DE L'UTILISATION DE DONNÉES DE COMPARAISON INDIRECTE *VERSUS* L'UTILISATION DES DONNÉES DE COMPARAISON DIRECTE

Bien que les *scenarii* comparaison directe et comparaison indirecte utilisent des hypothèses similaires, des différences notables sur l'approche utilisée pour intégrer les données de survie doivent être soulignées. Pour estimer la proportion de patients dans chaque état de santé dans le

scénario comparaison directe, nous avons utilisé directement les courbes de survie de chacun des deux traitements issus de l'essai COMPARZ. Alors que dans le scénario comparaison indirecte, nous avons utilisé les courbes de survie de l'IFN- α issues de l'essai pivot de sunitinib. Pour dériver la proportion de patients dans chaque état de santé, nous avons appliqué aux courbes de SSP et de SG de l'IFN- α les HRs dérivés de l'essai pivot de sunitinib pour le groupe sunitinib et de la comparaison indirecte pour le groupe pazopanib. Ainsi, pour prendre en compte la variabilité des HRs, dans les analyses probabilistes du scénario 2, nous avons fait varier les HRs en utilisant le log de l'erreur standard, alors que pour le scénario 1, nous avons fait varier les paramètres de la distribution de Weibull à partir d'un échantillon issu d'un *bootstrap*.

Pour rappel, les HRs de SSP de pazopanib *versus* sunitinib issus de la comparaison indirecte et de la comparaison directe étaient respectivement de 0,949 IC 95 % [0,575-1,568] et 1,047 IC 95 % [0,898-1,219]. Les HRs de la SG étaient de 0,897 IC 95 % [0,330-2,425] et de 0,915 IC 95 % [0,786-1,065] respectivement pour les comparaisons indirecte et directe.

Bien que les HRs de pazopanib *versus* sunitinib estimés dans l'essai COMPARZ et ceux estimés par la comparaison indirecte sont très proches et que les intervalles de confiance se chevauchent, nous observons une disparité des résultats d'efficience entre les deux *scenarii*.

L'impact observé sur les résultats peut s'expliquer, par le fait qu'en analyse déterministe, le scénario comparaison indirecte entraîne un nombre d'années de vie en pré-progression et en post progression plus élevé dans le groupe pazopanib ; par conséquent un gain de QALY et des coûts plus élevés. Alors qu'en analyse déterministe, le scénario comparaison directe estime que le nombre d'années de vie en pré-progression est plus faible dans le groupe pazopanib et que le nombre d'années de vie post progression est plus élevé dans ce groupe. Ainsi, pazopanib s'avère être une stratégie dominante. Néanmoins, les différences faibles entre les deux bras de traitement en termes d'années de vie en pré-progression, années de vie en post progression et QALY et les intervalles de confiance, des HRs utilisés dans le scénario 2, larges rendent difficile l'interprétation des résultats.

Ainsi, la prise en compte de l'incertitude autour des paramètres d'efficacité illustre l'impact de ces derniers sur les résultats. En effet, les analyses probabilistes du scénario 1 montrent que pazopanib est la stratégie la plus coût-efficace pour des dispositions à payer variant entre 50 000 €/QALY et 200 000 €/QALY. En revanche, les analyses probabilistes du scénario 2 montrent que pazopanib n'est pas la stratégie la plus coût-efficace pour ces dispositions à payer. Les analyses probabilistes du scénario 2 reflètent la variabilité due aux intervalles de confiance qui sont larges. Alors que pour le scénario 1, elles reflètent la variabilité des paramètres de la distribution de Weibull qui n'est pas très importante.

Une grande incertitude entoure les résultats des deux *scenarii*. Néanmoins, les résultats d'efficience fondée sur la comparaison directe semblent être les plus plausibles. D'une part, car les résultats de la comparaison indirecte utilisée sont très sensibles à la technique de prise en compte du *cross-over*. D'autre part, car la cohérence des résultats de la comparaison indirecte n'a pas pu

être démontrée. En effet, au moment où cette comparaison indirecte a été réalisée aucune comparaison directe n'avait été effectuée.

Dans ce contexte d'incertitude, il nous paraît judicieux de combiner à la fois les données de comparaisons directe et indirecte à travers une comparaison mixte sur données individuelles. Bien que nous pensons que cette technique pourrait réduire l'incertitude autour des résultats d'efficience, ceci reste à prouver. Par ailleurs, pour réduire l'incertitude, quel que soit le scénario étudié, il faudrait disposer de données d'utilité plus robustes.

Dans ces *scenarii*, les données de coûts étaient collectées majoritairement à travers la littérature. Cependant, la HAS souligne l'importance d'utiliser des données de consommation en vie réelle et si possible françaises. Dans ce contexte, nous avons testé l'impact sur les résultats d'efficience de l'utilisation des données de coût collectées en vie réelle comparé aux coûts collectés de manière traditionnelle. Nous discutons, ainsi, dans le paragraphe suivant de l'impact de l'utilisation des coûts collectés à partir du DCIR ainsi que de l'intérêt et des limites de l'utilisation de ce type de données.

V.5 IMPACT DES COÛTS ESTIMÉS EN VIE RÉELLE

Dans cette thèse, nous avons exploré l'impact de l'utilisation des données de coûts collectés à partir du DCIR ainsi que de la méthode d'estimation de ces derniers.

Les coûts ont été estimés, à partir du DCIR, en utilisant la méthode PPPM. Nous avons évalué deux approches d'estimation des coûts : l'approche du PPPM non pondéré par la durée de suivi et l'approche du PPPM pondéré par la durée de suivi. Bien que ces deux approches permettent de prendre en compte les différences de la durée de suivi entre les patients, la première donne un poids important aux faibles durées de suivi alors que la seconde tend à éliminer l'effet de la durée de suivi dans le calcul des coûts.

Les résultats montrent que l'utilisation des coûts non pondérés par la durée de suivi tels qu'ils étaient observés dans le DCIR a un impact sur les résultats. L'importance de cet impact dépend du scénario analysé. Ainsi, pour le scénario 1 la probabilité que pazopanib soit la stratégie la plus coût-efficace pour une disposition à payer de 50 000 €/QALY passe de 61 % à 56 % et la probabilité que pazopanib soit une stratégie dominante passe de 40 % à 26 %. Cependant, l'effet inverse est observé pour le scénario 2 où la probabilité que pazopanib soit la stratégie la plus coût-efficace passe de 42 % à 60 % pour une disposition à payer de 50 000 €/QALY. En revanche, l'utilisation des coûts pondérés par la durée de suivi montre que quel que soit le scénario étudié, pazopanib ne peut être une stratégie coût-efficace pour des dispositions à payer variant entre 50 000 €/QALY et 400 000 €/QALY.

Dans cette étude de cas, les résultats montrent que l'utilisation des coûts collectés en vie réelle entraîne une incertitude supplémentaire autour des résultats. En effet, cette incertitude s'explique d'une part par la méthode d'estimation des coûts. D'autre part, par le faible effectif dans le groupe pazopanib et par le fait que l'analyse du DCIR n'a pas permis d'assurer la comparabilité entre les deux groupes de traitement pazopanib et sunitinib. D'autant plus que pazopanib a été remboursé pendant la période durant laquelle l'analyse du DCIR a été réalisée. Dans ce contexte et vu les différences de volume de prescription entre les deux molécules, il est légitime de se demander si ces deux produits ont une place similaire dans la pratique clinique. Ceci n'était pas prévisible au moment du choix de l'exemple étudié dans cette thèse. Pour compléter cette analyse et pour améliorer l'interprétation des résultats, il serait utile de renouveler l'analyse sur une aire thérapeutique et des produits pour lesquels on pourrait s'assurer de la comparabilité de l'utilisation en pratique clinique.

En raison des faibles effectifs de patients dans le groupe pazopanib, nous avons supposé qu'en post progression les coûts étaient identiques quelle que soit la molécule utilisée en première ligne. En revanche, pour prendre en compte l'impact des effets indésirables, en pré-progression, nous avons utilisé les coûts différenciés selon la molécule de première ligne. Bien que l'impact de l'approche utilisée pour estimer les coûts soit réduit, nous observons une incertitude qui se reflète dans les analyses de sensibilité probabilistes. De plus, cette hypothèse est discutable, d'autant plus que la comparabilité entre les deux groupes n'a pas pu être assurée. En effet, cette hypothèse consiste à attribuer, en post progression, un coût qui est majoritairement tiré par le coût de sunitinib. De plus, elle ne permet pas de s'affranchir de l'incertitude liée au faible effectif car en pré-progression nous utilisons toujours les coûts différenciés par molécule de première ligne.

Pour conclure, l'utilisation des coûts collectés à partir du DCIR révèle plus d'incertitude dans le cadre de cette étude de cas. Pour réduire cette incertitude, il faudrait dans un premier temps assurer la comparabilité des données collectées en vie réelle et dans un second temps estimer les coûts sur un échantillon plus équilibré en effectif entre les deux groupes. De manière générale, l'incertitude liée à la méthode d'estimation des coûts devrait être explorée dans le futur. Bien qu'il soit difficile de prendre en compte les données de coûts censurées, il existe des méthodes qui permettent de prendre en compte l'effet de la censure sur l'estimation des coûts. Il serait, donc, intéressant d'explorer les techniques qui seraient susceptibles de réduire l'incertitude autour des résultats d'efficacité lors de l'utilisation des données de coûts collectées en vie réelle. Pour cela il faudrait envisager une étude empirique comparant ces différentes techniques.

V.6 EFFICIENCE EN VIE RÉELLE

Bien qu'il y ait une incertitude non négligeable autour des données collectées en vie réelle, nous avons souhaité étudier l'efficacité en vie réelle de pazopanib *versus* sunitinib.

Évaluer l'efficacité en vie réelle présuppose que l'ensemble des données requises pour peupler le modèle soient collectées en vie réelle. Néanmoins, comme le montre cette thèse, il est difficile de disposer de l'ensemble des données en vie réelle. De ce fait, il est souvent indispensable de recourir à des hypothèses afin de combiner des données issues de plusieurs sources.

Ainsi, pour évaluer l'efficacité en vie réelle, nous avons considéré que l'efficacité relative observée dans COMPARZ était transposable à la population française traitée dans la pratique clinique. Par conséquent, pour estimer la proportion de patients traités par pazopanib dans chaque état de santé, nous avons utilisé les HRs appropriés issus de l'essai COMPARZ. Ce type d'approche bien que discutable a été utilisé dans les analyses d'efficacité en vie réelle publiées [6,66]. De plus, en l'absence de données d'utilité collectées en vie réelle, nous avons dû utiliser des données issues de la littérature.

L'analyse montre qu'en vie réelle (scénario 3) pazopanib engendre un gain de 0,08 QALY, par rapport au sunitinib, et un coût incrémental de 5 853 €. Ce coût incrémental est directement lié au nombre d'années de vie en post progression qui, selon l'analyse déterministe du modèle, est plus élevé dans le groupe pazopanib. Il faudrait noter que la SG utilisée dans le scénario 3 reflète la SG des patients traités par plusieurs lignes de thérapies ciblées et non la SG de la molécule de première ligne.

Par ailleurs, ce coût incrémental est très sensible à l'approche utilisée pour estimer les paramètres de coûts à partir du DCIR. Ainsi, si nous pondérons les coûts estimés à partir du DCIR par la durée de suivi, le coût incrémental diminue d'environ 79 % et le RDCR passe de 73 553 €/QALY à 15 568 €/QALY. Cet impact se reflète également dans les analyses de sensibilité probabilistes et il est d'autant plus important que la disposition à payer est faible.

Dans l'analyse de référence du scénario vie réelle (scénario 3), nous étions contraints d'utiliser en post progression un coût unique pour les deux bras de traitement. En effet, du fait du faible nombre de patients dans le groupe pazopanib, une grande incertitude a entouré les estimations des coûts en post progression. Afin d'explorer l'impact de cette hypothèse, nous avons testé en analyse de sensibilité l'utilisation des coûts différenciés entre les deux groupes. Il en ressort que d'une part, cette hypothèse a un impact important sur les résultats. Néanmoins, pour pouvoir étudier cet impact il faudrait comparer les résultats à l'utilisation des coûts différenciés estimés sur un plus grand échantillon.

D'autre part, comme évoqué dans le paragraphe précédent, la méthode de valorisation des coûts a un impact non négligeable sur les résultats d'efficacité. Le coût incrémental passe de 6 650 € à 23 164 € respectivement en utilisant, en post progression, des coûts différenciés par molécule non pondérés par la durée de suivi et des coûts pondérés. Ceci s'explique par le fait qu'en pondérant par la durée de suivi, nous supprimons l'impact de cette dernière sur les coûts. Du fait que la médiane de SG dans le groupe sunitinib est plus faible que la médiane de survie dans le groupe pazopanib, l'impact de la pondération est plus important dans le groupe sunitinib.

Par ailleurs, les analyses de sensibilité uni-variées montrent que les résultats sont très sensibles aux données d'utilité, de coût et d'efficacité relative.

Ainsi, le manque de randomisation et l'absence de la garantie de comparabilité entre les deux groupes étudiés est une limite majeure de cette analyse. Pour pallier cette difficulté, nous avons utilisé l'efficacité relative issue de l'essai COMPARZ et le coût, toutes molécules confondues, en post progression. Néanmoins, ces hypothèses sont discutables et les résultats d'efficacité seront probablement différents si nous utilisons des données de coûts plus robustes.

Bien que l'efficacité estimée dans le scénario 3 reflète l'efficacité telle qu'observée dans la pratique clinique, il est difficile de conclure car nous n'étions pas en mesure d'assurer la comparabilité entre les groupes. En effet, pour pouvoir conclure il est important de s'assurer que le profil des patients recevant pazopanib en vie réelle est similaire à celui des patients traités par sunitinib.

V.7 IMPACT DE L'EFFICACITÉ EN VIE RÉELLE

Afin d'estimer l'efficacité en vie réelle et la comparer à l'efficacité telle qu'observée à partir des données d'essai, nous avons utilisé le même modèle avec des paramètres différents. Malgré cela et malgré le fait d'avoir utilisé l'efficacité relative issue de COMPARZ, il est difficile de comparer l'efficacité observée à partir des données d'essais à celle observée en vie réelle. D'une part, comme le montre l'analyse du DCIR la population traitée en vie réelle diffère de celle des essais. En effet, la population étudiée dans le DCIR, semble avoir un pronostic plus défavorable que celle des essais. D'autre part, le contexte d'utilisation des molécules en vie réelle peut être différent du contexte de leur utilisation dans les essais. Le faible nombre de patients dans le groupe pazopanib peut être expliqué en partie par le fait que ce produit venait d'être remboursé. Par ailleurs, il faut envisager l'hypothèse que le profil des patients recevant pazopanib en vie réelle peut être différent de celui des patients traités par sunitinib. À ce jour et à notre connaissance, il n'y a pas d'étude qui confirme cette hypothèse. De plus, afin de prendre en compte l'ensemble des coûts supportés par l'Assurance Maladie, les indemnités journalières disponibles dans le DCIR ont été incluses dans le scénario 3. Faute de données, nous n'étions pas en mesure d'estimer les indemnités journalières pour les *scenarii* 1 et 2. Ce choix rend la comparaison entre le scénario 3 et les *scenarii* 1 et 2 plus difficile. L'impact de la prise en compte des indemnités journalières dans le scénario 3 a été évalué en analyse de sensibilité et en excluant les indemnités journalières le RDCR augmente légèrement et passe de 73 553 €/QALY à 88 935 €/QALY.

L'efficacité en vie réelle telle qu'observée dans cette étude de cas suggère qu'il y a un lien faible entre l'efficacité en primo-inscription et celle qui serait éventuellement observée lors des réinscriptions. Néanmoins, ce postulat doit être interprété au regard des limites, relatifs à l'évaluation de l'efficacité en vie réelle, évoquées ci-dessus et l'incertitude qui entoure les résultats

d'efficience en vie réelle estimée dans cette thèse. Les différences observées entre l'efficience en vie réelle et celle fondée sur les données d'essais peut s'expliquer en partie par des différences en termes de population.

Malgré les limites relatives à l'évaluation de l'efficience en vie réelle, cette analyse conserve un intérêt majeur dans la mesure où elle permet d'identifier les paramètres clefs qui ont un impact sur les résultats d'efficience et de réfléchir aux moyens qui permettraient de réduire cette incertitude pour les analyses en vie réelle fondées sur les données collectées dans les bases médico-administratives. Nous allons évoquer ces points dans le paragraphe intérêt et limites du DCIR pour l'EME.

V.8 INTÉRÊT ET LIMITES DU DCIR POUR L'EME

Outre l'impact des sources de données différentes sur les résultats d'efficience, cette thèse a permis d'évaluer l'intérêt et les limites du DCIR pour l'évaluation médico-économique. Le DCIR est une base prospective qui regroupe l'ensemble des données de remboursement des patients. Il est possible de constituer une cohorte et de la suivre de manière prospective. Outre les montants remboursés et remboursables, la base dispose d'informations sur la chronologie de prescription et de réalisation des actes, ce qui permet de retracer avec précision le parcours de soins des patients dans la pratique clinique.

De ce fait, cette base présente un intérêt pour l'EME en vie réelle. Bien qu'il soit possible d'estimer la SG des patients et pour certaines pathologies, d'utiliser des critères de substitution afin de déterminer les probabilités de transition pour les modèles de Markov ou pour estimer la SSP en oncologie, l'intérêt de cette base réside dans la disponibilité des données de consommation de ressources en vie réelle. Il est ainsi possible d'estimer les coûts en vie réelle de la perspective de l'Assurance Maladie mais également de la perspective pour la collectivité. Pour évaluer les coûts pour la collectivité, il est indispensable de disposer de données supplémentaires (tiers payant...) et de poser quelques hypothèses.

Néanmoins à ce jour, l'accès à cette base est compliqué et long. Dans notre cas, le délai d'accès était de 19 mois. Aussi, l'exploitation de la base s'avère complexe, d'autant plus qu'elle évolue dans le temps. Outre les limites liées à l'exploitation de la base, le DCIR ne dispose pas de données cliniques. Ces dernières sont utiles pour la construction des scores de propension. Bien que de nouvelles techniques basées sur l'algorithmique (par exemple les méthodes de genetic matching) permettent d'assurer la comparabilité entre les groupes ; le nombre de patients, parfois insuffisant dans certains groupes, limite l'application de ces techniques. De plus, il est compliqué de prendre en compte les évolutions thérapeutiques lors des EME sur la base du DCIR. Et ce pour deux raisons : le décalage entre l'autorisation de mise sur le marché du traitement, son remboursement

et son utilisation dans la pratique clinique, d'une part et le faible effectif dans certains groupes de traitement, d'autre part.

Le rapport sur la gouvernance et l'utilisation des données de santé propose un certain nombre d'action à mettre en place afin d'enrichir la base et de faciliter l'accès à cette dernière pour des fins de recherche [84]. Ce rapport préconise entre autre de simplifier les procédures d'accès aux données à des fins de recherche et de faciliter les appariements. Durant les deux dernières années des efforts considérables ont été réalisés afin de faciliter l'accès aux données de santé pour des fins de recherche. Ainsi, le système national des données de santé a été créé en 2016. Ce dernier a pour finalité de mettre à disposition des différents acteurs publics et privés les données de santé afin de favoriser les études présentant un caractère d'intérêt public [85]. Malgré les efforts effectués pour augmenter l'intérêt des bases de données publiques pour la recherche en santé, il faudrait des actions supplémentaires afin de rendre ces données plus utiles pour l'EME.

Ainsi, pour que le DCIR ait une plus grand utilité pour l'évaluation médico-économique et qu'il puisse permettre de réduire l'incertitude observée autour des résultats, il faudrait mettre en place des groupes de travail qui ont pour objectif d'émettre des recommandations de bonne pratique concernant l'extraction des données[§], la définition des consommations de ressources à prendre en compte par classe de pathologie, une harmonisation de la méthode de valorisation des coûts à la fois pour la perspective de l'AM et celle pour la collectivité. Il est également important de travailler sur la question de la comparabilité entre les groupes et comment les données du DCIR peuvent être appariées à d'autres sources de données contenant d'avantages de données cliniques. Enfin, il faudrait prévoir l'évolution de l'arsenal thérapeutique et mettre en place des outils standardisés, par exemple des algorithmes permettant de prédire l'évolution du marché et l'impact que cela aura sur la consommation de ressources.

Bien que le DCIR dispose de peu de données cliniques, c'est une base très intéressante pour l'EME lors de la réinscription des produits. Notamment pour estimer les coûts de prise en charge de la maladie dans la pratique clinique. Néanmoins, un travail préalable d'harmonisation et de validation des méthodes d'exploitation de la base devrait être effectué. Et ce afin, d'avoir les estimations les plus plausibles et en conséquence les résultats d'efficience les plus plausibles.

[§] Il existe déjà un réseau d'expert (Redsiam) qui travail sur l'élaboration et la validation d'algorithme, spécifiques de pathologie, basés sur les bases médico-administratives.

V.9 QUELLE EST LA SOURCE DE DONNÉES LA PLUS ADAPTÉE ?

La thèse montre une variabilité importante des résultats d'efficience selon le type et la source de données utilisés. Ainsi, si des études observationnelles visant à collecter des données d'efficacité et de qualité de vie en vie réelle sont disponibles, nous recommandons le recours à ce type de données. En effet, comme le montre cette thèse la population traitée en vie réelle peut différer de la population des essais. De ce fait, pour que l'EME puisse éclairer le décideur, nous suggérons l'utilisation de données cliniques collectées en vie réelle. Pour que les résultats de l'EME soient informatifs, il est impératif de s'assurer de la comparabilité des deux bras de traitement. De plus, il faut s'assurer que l'échantillon de patients étudié en vie réelle est représentatif des patients traités en France.

Si les données d'efficacité en vie réelle reposent uniquement sur l'analyse de bases médico-administratives ou si la comparabilité entre les deux bras de traitement n'a pu être évaluée, nous suggérons de recourir aux données d'efficacité et de qualité de vie issues des essais et plus particulièrement d'une comparaisons directe ou mixte si possible. En effet, les données d'efficacité issues d'analyses sur bases de données médico-administratives requièrent de recourir à de nombreuses hypothèses et ne permettent pas de prendre en compte de nombreuses caractéristiques cliniques qui peuvent avoir une influence sur les résultats. En l'absence d'études observationnelles et de comparaisons directe ou mixte robustes, les données d'efficacité issues des comparaisons indirectes devraient être utilisées.

A noté que ces modalités d'études ne sont pas concurrentielles mais complémentaires. De ce fait, il est important d'utiliser, si possible, l'ensemble de l'information disponible. Ainsi, les comparaisons mixtes et les méta-analyses incluant des essais cliniques et des études observationnelles pourraient être très informatives pour le décideur dans la mesure où la valeur de l'information augmente.

Concernant les données de coûts nous suggérons d'utiliser, de préférence, les coûts collectés en vie réelle. En effet, l'EME basés sur les coûts collectés en vie réelle est plus informative pour le décideur car elle reflète la réalité des dépenses. Néanmoins, comme le montre cette thèse il est important d'harmoniser au préalable les méthodes utilisées pour estimer les coûts. De plus, avant l'utilisation des coûts collectés en vie réelle, il serait judicieux de s'assurer de la comparabilité entre la population évaluée et celle étudiée pour l'estimation des coûts.

Au-delà de l'impact des données collectées en vie réelle sur les résultats des EME, la question de l'utilisation des données de consommation de ressources collectées en vie réelle est d'autant plus pertinente dans le cadre d'une analyse d'impact budgétaire qui vise à quantifier les conséquences financières de l'adoption d'une nouvelle stratégie thérapeutique. En effet, la littérature suggère que l'impact financier d'une nouvelle stratégie thérapeutique peut différer selon

si les données de consommation de ressources sont collectées en vie réelle ou à travers les recommandations et les essais cliniques [86]. L'utilisation des données en vie réelle, pour l'évaluation de l'impact budgétaire, peut s'avérer plus pertinente que l'utilisation des données d'essais, il est toutefois indispensable d'explorer l'incertitude qui entoure l'estimation de ces données.

La mise en place de l'open DAMIR et l'ouverture du DCIR peuvent favoriser les évaluations d'impact budgétaire en vie réelle. En effet, si des données individuelles comparatives entre les produits d'intérêt sont disponibles dans les bases de données de l'AM, en recourant à des techniques de type score de propension, il serait possible d'évaluer l'impact budgétaire en vie réelle. Cependant, il faudrait prendre en compte les limites de ces sources telles que le manque de données cliniques.

V.10 CONCLUSION

Cette thèse avait pour objectif d'évaluer l'incertitude, selon les sources de données utilisées, autour des résultats des EME de pazopanib comparé au sunitinib dans le traitement de première ligne de CRM. Nous avons observé une grande disparité des résultats selon la source de données mais également selon l'approche comparative ou non utilisée pour estimer les données de survie. Par ailleurs, dans cette étude de cas il était difficile de comparer l'efficacité en vie réelle à celles fondées sur les données d'essai. Et ce du fait que la population traitée en vie réelle semble être différente de celle des essais. Nous constatons une grande incertitude autour de l'efficacité de pazopanib *versus* sunitinib en première ligne de traitement du CRM. Ainsi, les résultats sont peu informatifs pour le décideur. Pour réduire l'incertitude, notamment en vie réelle où l'incertitude pourrait avoir un impact décisionnel, il est utile de mettre en place des études qui permettraient d'apporter de l'information et par conséquent réduire cette incertitude. Dans ce contexte, le concept de la valeur de l'information a tout son intérêt. Cette approche, qui consiste à déterminer si le coût de la mise en place d'études supplémentaires pour apporter une nouvelle information et réduire l'incertitude est plus faible que le bénéfice lié à l'apport de cette nouvelle information, permettrait de déterminer les études à prioriser afin de réduire cette incertitude [87,88].

Pour conclure, cette thèse est à notre connaissance la première étude médico-économique visant à comparer l'efficacité fondée sur les données de comparaison directe à celle fondée sur des données de comparaison indirecte et à mettre en perspective l'efficacité en vie réelle par rapport à celle observée en primo-inscription. L'incertitude observée nous amène à souligner l'importance de la valeur de l'information, pour chacun des *scenarii*, afin de déterminer les actions à mettre en place pour permettre aux décideurs de prendre une décision éclairée.

ANNEXES

ANNEXE 1 REVUE DE LA LITTÉRATURE DES ÉVALUATIONS MÉDICO-ÉCONOMIQUES EN PREMIÈRE LIGNE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DU REIN MÉTASTATIQUE

Objectif : Afin de choisir le modèle et les choix structuraux les plus pertinents, nous avons cherché à identifier les analyses coût-efficacité/coût-utilité des thérapies ciblées en première ligne de traitement chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique.

Bases interrogées : Pubmed, Embase, NHS EED et CEA registry et le site du NICE au 15/04/2015. Une mise à jour a été réalisée en Octobre 2017.

Critères d'inclusion :

- type d'études : analyse coût-utilité ou analyse coût-efficacité ;
- population : patients atteints d'un mRCC en première ligne ;
- pays : pays développés ;
- intervention : thérapies ciblées.

Les analyses de minimisation de coût et les analyses conduites chez des populations particulières (patients réfractaires aux cytokines et ceux ayant un mauvais pronostic) avaient été exclues. De même, les communications orales et les articles qui ne sont pas en anglais ou en français ont été exclus.

La stratégie de recherche est décrite dans le tableau A1.

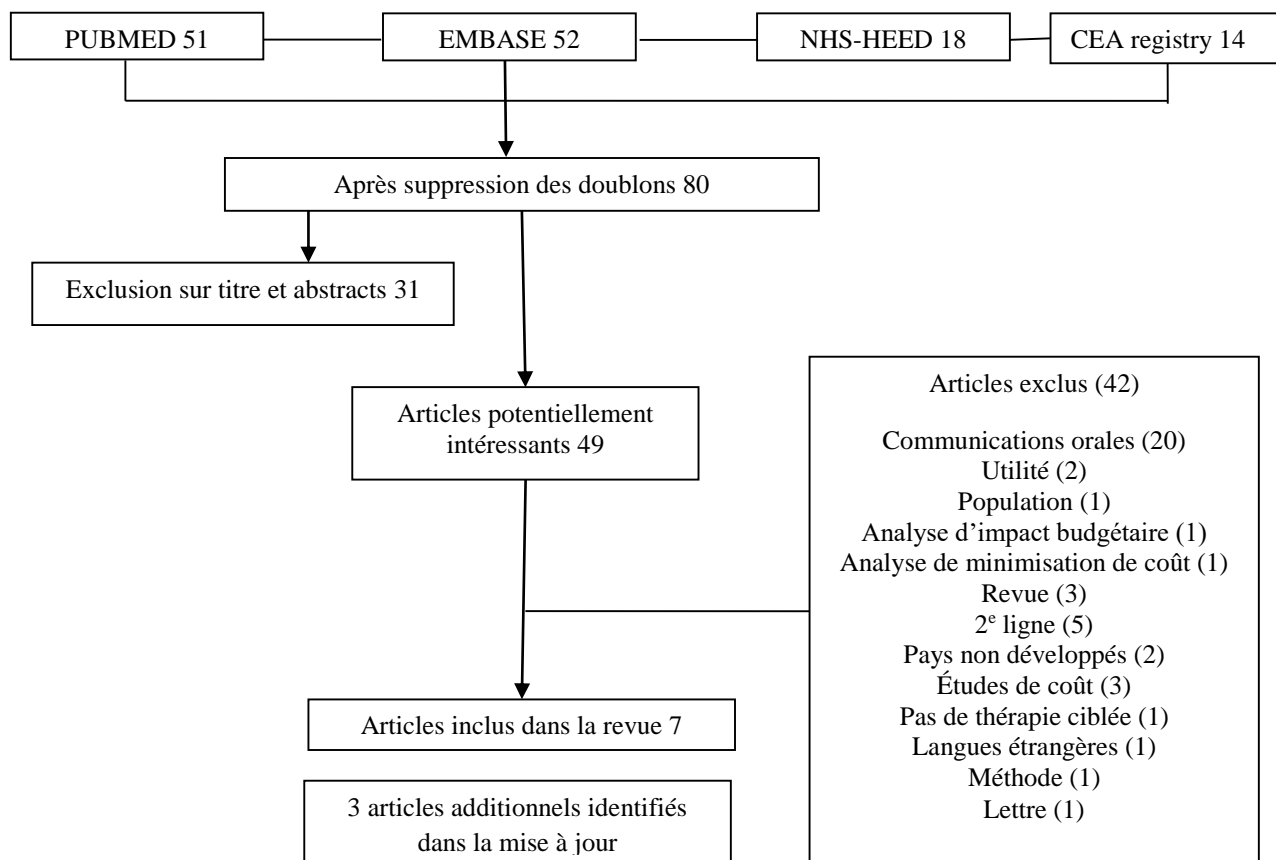
A 1 STRATÉGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Bases de données	Stratégie	Résultats jusqu'à avril 2015
Pubmed	("carcinoma, renal cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR ("renal cell carcinoma"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields])) AND (("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("economic"[All Fields] AND "evaluation"[All Fields]) OR "economic evaluation"[All Fields])) AND (("sunitinib"[Supplementary Concept] OR "sunitinib"[All Fields]) OR ("pazopanib"[Supplementary Concept] OR "pazopanib"[All Fields]) OR ("sorafenib"[Supplementary Concept] OR "sorafenib"[All Fields]) OR ("axitinib"[Supplementary Concept] OR "axitinib"[All Fields]) OR ("interferons"[MeSH Terms] OR "interferons"[All Fields] OR "interferon"[All Fields]) OR ("temsirolimus"[Supplementary Concept] OR "temsirolimus"[All Fields]) OR (targeted[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) OR ("bevacizumab"[Supplementary Concept] OR "bevacizumab"[All Fields]))	51
Embase	renal AND ('cell'/exp OR cell) AND ('carcinoma'/exp OR carcinoma) AND ('cost'/exp OR cost AND effectiveness OR economic) AND ('evaluation'/exp OR evaluation) AND ('sunitinib'/exp OR sunitinib OR 'pazopanib'/exp OR pazopanib OR 'sorafenib'/exp OR sorafenib OR 'axitinib'/exp OR axitinib OR 'interferon'/exp OR interferon OR 'temsirolimus'/exp OR temsirolimus OR targeted AND ('therapy'/exp OR therapy) OR 'bevacizumab'/exp OR bevacizumab)	52
NHSEED	renal cell carcinoma and (cost effectiveness or economic evaluation) and (sunitinib or pazopanib or sorafenib or axitinib or interferon or temsirolimus or targeted therapy or bevacizumab)	18
CEA registry	Renal cell carcinoma	14

PRINCIPAUX RÉSULTATS :

Au total, dix évaluations médico-économiques réalisées chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique et traités par des thérapies ciblées en première ligne de traitement, ont été identifiées (Figure A2). Le tableau A3 synthétise les choix méthodologiques adoptés dans ces études. Le tableau A4 présente les sources de données et les principaux résultats. Sur les dix études identifiées, les quatre modèles basés sur l'essai COMPARZ sont des adaptations du même modèle. De même, il semble que Benedict *et al.* et Aller *et al.* utilisent le même modèle.

A 2 DIAGRAMME D'INCLUSION
DES ÉTUDES DANS LA REVUE DE LA LITTÉRATURE



A 3 CHOIX STRUCTURAUX DANS LES MODÈLES MÉDICO-ÉCONOMIQUES PUBLIÉS

Référence	Pays	Type	Stratégies évaluées	Modèle	Horizon temporel	Actualisation et perspective	Analyses de sensibilité
Amdahl 2017[41]	Angleterre	ACU	Pazopanib <i>vs</i> Sunitinib	Aire sous la courbe	5 ans	3.5 % AM	Probabilistes et déterministes
Capri 2017 [42]	Italie	ACU	Pazopanib <i>vs</i> Sunitinib	Aire sous la courbe	5 ans	3 % AM	Probabilistes et déterministes
Amdahl 2016 [43]	Canada	ACU	Pazopanib <i>vs</i> Sunitinib	Aire sous la courbe	5 ans	5 % AM	Probabilistes et déterministes
Delea 2015 [83]	États-Unis	ACU	Pazopanib <i>vs</i> Sunitinib	Aire sous la courbe	37,5 mois	3 % AM	Probabilistes et déterministes
Remak 2008 [48]	États-Unis	ACU/ ACE	Sunitinib <i>vs</i> IFN- α et Sunitinib <i>vs</i> IL-2	Markov	10 ans	5 % S	Probabilistes et déterministes
Chabot 2010 [47]	Canada	ACU/ ACE	Sunitinib <i>vs</i> IFN- α	Markov	10 ans	5 % AM	Probabilistes et déterministes
Benedict 2011 [45]	États-Unis et Suède	ACU/ ACE	Sunitinib <i>vs</i> Sorafenib ou Bevacizuab + IFN- α	Markov	10 ans	3 % AM	Probabilistes et déterministes
Aller 2010 [46]	Espagne	ACU/ ACE	Sunitinib <i>vs</i> Sorafenib ou Bevacizuab + IFN- α	Markov	10 ans	3 % AM	Probabilistes et déterministes
HTA Pazopanib [53,54]	Angleterre	ACU	Pazopanib <i>vs</i> Sunitinib	Aire sous la courbe	10 ans	3,5 % AM	Probabilistes et déterministes
HTA Sunitinib et modèle PenTAG [44]	Angleterre	ACU	Plusieurs interventions évaluées dans le modèle PenTAG	Markov	10 ans	3,5 % AM	Probabilistes et déterministes

A 4 SOURCES DE DONNÉES UTILISÉES DANS LES MODÈLES MÉDICO-ÉCONOMIQUES PUBLIÉS

Référence	Données cliniques	Utilité	Données de coûts	Principaux résultats
Amdahl 2017[41]	Données empiriques de SSP selon l'investigateur et SG. Si besoin, extrapolation par une distribution de Weibull. Les données sont issues de l'essai COMPARZ	Données d'utilité en pré-progression différenciées selon la stratégie. Utilité unique en post progression. Pour dériver les données d'utilité une équation de régression réalisée sur les données de qualité de vie dérivée de l'essai pivot de sunitinib a été appliquée sur les données individuelles de l'essai COMPARZ. En post progression données de la littérature	Consommation de ressources issues de l'essai COMPARZ et de la littérature. Pour valoriser les ressources, les coûts unitaires locaux sont utilisés	En analyse de référence pazopanib était dominant. Pour une disposition à payer de 30 000€/QALY pazopanib était dominant dans 59 % des cas
Capri 2017 [42]	Données empiriques de SSP selon l'investigateur et SG. Si besoin, extrapolation par une distribution de Weibull. Les données sont issues de l'essai COMPARZ	Données d'utilité en pré-progression différenciées selon la stratégie. Utilité unique en post progression. Pour dériver les données d'utilité une équation de régression réalisée sur les données de qualité de vie dérivée de l'essai pivot de sunitinib a été appliquée sur les données individuelles de l'essai COMPARZ. En post progression données de la littérature	Consommation de ressources issues de l'essai COMPARZ et de la littérature. Pour valoriser les ressources, les coûts unitaires locaux sont utilisés	En analyse de référence pazopanib était dominant Pazopanib engendrait plus de QALYs dans 67 % des cas et était moins coûteux dans 88 % des cas
Amdahl 2016 [43]	Données empiriques de SSP selon l'investigateur et SG. Si besoin, extrapolation par une distribution de Weibull. Les données sont issues de l'essai COMPARZ.	Données d'utilité en pré-progression différenciées selon la stratégie. Utilité unique en post progression. Pour dériver les données d'utilité, une équation de régression réalisée sur les données de qualité de vie dérivée de l'essai pivot de sunitinib a été appliquée sur les données individuelles de l'essai COMPARZ. En post progression données de la littérature	Consommation de ressources issues de l'essai COMPARZ et de la littérature. Pour valoriser les ressources, les coûts unitaires locaux sont utilisés	En analyse de référence pazopanib était dominant. Pazopanib engendrait plus de QALYs dans 79 % des cas et était moins coûteux dans 100 % des cas
Delea 2015 [83]	Données empiriques de SSP selon l'investigateur et SG. Si besoin, extrapolation par une distribution de Weibull.	Données d'utilité en pré-progression différenciées selon la stratégie. Données issues de l'essai PISCES qui est un essai en <i>cross-over</i> évaluant	Consommation de ressources issues de l'essai COMPARZ. Pour valoriser les	En analyse de référence pazopanib était dominant. Pour une disposition à payer

Référence	Données cliniques	Utilité	Données de coûts	Principaux résultats
	Les données sont issues de l'essai COMPARZ	les préférences des patients recevant sunitinib et pazopanib. Pas de prise en compte de l'utilité en post progression	ressources, les coûts unitaires locaux sont utilisés	de 50 000\$/QALY pazopanib était coût-efficace dans 94 % des cas
Remak 2008 [48]	Les données cliniques de sunitinib et IFN- α sont estimées à partir des courbes de Kaplan Meier de SG et de SSP issues de la deuxième analyse intermédiaire de l'essai pivot de sunitinib. Extrapolation à 10 ans a été réalisée en utilisant des modèles de Weibull. Les données cliniques d'IL-2 sont issues de l'essai de phase III comparant l'IL-2 et IFN- α . Ainsi, la survie des patients sous IL-2 était modélisée à partir des courbes de survie du bras IFN- α de l'étude de Negrier et du Hazard Ratio (HR) qu'ils ont calculé à partir des données de cet essai	En 1 ^{re} ligne et pour sunitinib, deux valeurs d'utilité sont utilisées pour distinguer la période de traitement (moyenne pondérée au 28 ^e jour) de celle de <i>washout</i> (moyenne pondérée au 1 ^{er} jour du cycle suivant). Ces données sont issues de l'étude pivot de sunitinib <i>versus</i> IFN- α . En effet, dans cette étude l'EQ-5D a été administré à <i>baseline</i> et au 1 ^{er} et 28 ^e jour de chaque cycle. Pour IL-2 et IFN- α les auteurs ont considéré que la qualité de vie est identique pour ces deux traitements et ont utilisé la moyenne pondérée de la différence par rapport à <i>baseline</i> . Aucun décrétement d'utilité lié à la survenue des effets indésirables n'a été utilisé. Les données de qualité de vie en 2 ^e ligne de traitement sont issues d'une étude de phase II de sunitinib [89]	Consommation de ressources estimées à dire d'experts et données publiées. Pour valoriser les ressources, les coûts unitaires locaux sont utilisés	En analyse de référence le RDCR <i>versus</i> IFN- α était de 52 593\$/QALY et l'IL-2 était dominé. Pour une disposition à payer de 50 000\$/QALY sunitinib était coût-efficace par rapport à l'IFN dans 49,5 % des cas
Chabot 2010 [47]	Les probabilités de transition sont issues de la 3 ^e analyse intermédiaire d'un essai réalisé par Pfizer et la littérature. Nous n'avons pas trouvé plus d'information concernant l'essai Pfizer. Pour extrapoler les données à 10 ans, des modèles de Weibull ont été utilisés	Les données d'utilité sont issues de deux essais de sunitinib en 1 ^{re} et 2 ^e lignes. Les données n'ont pas été publiées par ailleurs	Les consommations de ressources sont collectées à dire d'experts. Pour valoriser les ressources, les coûts unitaires locaux sont utilisés	Le RDCR de sunitinib vs IFN- α était de 144 232\$/QALY

Référence	Données cliniques	Utilité	Données de coûts	Principaux résultats
Benedict 2011 [45]	<p>Pour dériver les paramètres d'efficacité du modèle, une comparaison indirecte a été réalisée et les HRs de chacun des traitements par rapport à IFN-α ont été utilisés.</p> <p>Un modèle de Weibull ajusté sur les données individuelles du bras IFN-α de l'essai pivot de sunitinib a été utilisé pour extrapoler les données</p>	<p>Les données de qualité de vie en 1^{re} ligne de traitement sont issues de l'étude pivot de sunitinib <i>versus</i> IFN-α. Pour sorafénib les utilités de sunitinib ont été utilisées et pour bevacizumab + IFN-α les utilités d'IFN-α ont été utilisées.</p> <p>Les données de qualité de vie en 2^e ligne de traitement sont issues d'une étude de phase II de sunitinib.</p> <p>Aucun décrétement d'utilité lié à la survenue des effets indésirables n'a été utilisé</p>	<p>Les consommations de ressources sont collectées à dire d'experts. Pour valoriser les ressources, les coûts unitaires locaux sont utilisés.</p>	<p>En analyse de référence, sunitinib est dominant et ce pour les deux pays. Les analyses probabilistes montrent que pour une disposition à payer de 100 000\$ /QALY, au États-Unis, sunitinib était coût-efficace dans 74 % des cas et ce quelques soit le comparateur.</p> <p>En Suède, pour une disposition à payer de 500 000 SEK/QALY, sunitinib était plus coût-efficace comparé à bevacizumab plus IFN-α dans 99 % des cas</p>
Aller 2010 [46]	<p>Les paramètres d'efficacité du modèle ont été dérivés à partir de 4 essais randomisés dont une étude de phase II pour sorafénib.</p> <p>Une comparaison indirecte a été également utilisée.</p> <p>Nous ne pouvons pas juger de la qualité de la comparaison indirecte puisque les informations disponibles ne sont pas suffisantes.</p> <p>Un modèle de Weibull ajusté sur les données individuelles a été utilisé pour extrapoler les données à 10 ans</p>	<p>Les utilités pour la 1^{re} ligne de traitement sont dérivées de l'essai pivot sunitinib, pour sorafenib la moyenne pondérée de l'utilité de sunitinib a été utilisée et pour Bevacizumab c'est la moyenne pondérée du bras IFN-α qui a été utilisée.</p> <p>Les utilités en 2^e ligne de traitement ont été dérivées de l'essai de phase II de sunitinib</p>	<p>Données issues d'une base de données locale</p>	<p>En analyse de référence, sunitinib est dominant.</p> <p>Les analyses probabilistes montrent que pour une disposition à payer de 50 000€ /QALY, sunitinib était coût-efficace dans 75 % des cas</p>

Référence	Données cliniques	Utilité	Données de coûts	Principaux résultats
HTA Pazopanib [53,54]	<p>La proportion de patients dans chaque état de santé est estimée à partir des courbes de Kaplan Meier de SSP et de SG. La courbe de survie de référence a été estimée à partir du bras IFN-α de l'essai pivot de sunitinib. Les HRs issus de la comparaison indirecte, décrite dans le rapport de pazopanib soumis au NICE, et de l'essai pivot de sunitinib ont été appliqués à cette courbe de référence. Pour extrapoler les données à 10 ans un modèle de Weibull a été utilisé</p>	<p>Les données de qualité de vie incluses dans le modèle sont issues de l'essai pivot de pazopanib, d'une étude réalisée chez 100 patients au Royaume Unis et de la littérature. Des décrets d'utilité avaient été appliqués lors de la survenue d'un EI</p>	<p>Coûts estimés à partir des données de la littérature et des dires d'experts</p>	<p>Le RDCR de pazopanib vs sunitinib était de 10 787£ /QALY en analyse de référence</p>
HTA Sunitinib et modèle PenTAG [44]	<p>Les données cliniques sont issues des essais jugés adéquats. Une fonction de Weibull a été appliquée aux Kaplan Meier de la SSP et SG de l'IFN- α ou du <i>Best Supportive Care</i> issues des essais adéquats puis un HR a été appliqué. Pour IFN-α, les données de l'essai de bevacizumab ont été utilisées et ceci puisque les données de SG de sunitinib n'étaient pas encore publiées. Dans l'essai de bevacizumab, la prise d'IFN-α était limitée à un an, alors que dans l'essai de sunitinib, il n'y avait pas de restriction. Une comparaison indirecte était conduite malgré cette différence en ajustant sur une intensité de dose moyenne de 86 %</p>	<p>En 1^{re} ligne, les mêmes valeurs que celles utilisées dans le dossier de sunitinib avaient été utilisées, soit pour la SSP 0,78 et pour la progression 0,70</p>	<p>Coûts estimés à partir de la littérature et des dires d'experts</p>	<p>En première ligne le RDCR de sunitinib vs IFN était de 71 462£/QALY et de 171 301£/QALY pour bevacizumab plus IFN-α vs IFN-α</p>

ANNEXE 2 COMPARZ

Méthodologie	
Population de l'essai	Patients adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique n'ayant jamais reçu un traitement systémique pour le cancer du rein métastatique. Les patients qui ont une hypertension artérielle non contrôlée, des métastases cérébrales ou des problèmes cardiaques dans les six mois précédents la période de sélection ont été exclus.
Produits évalués	Pazopanib (800mg/j) vs sunitinib (50mg/j pendant 4 semaines et une fenêtre thérapeutique de 2 semaines).
Schéma expérimental	Essai de non infériorité, multicentrique international ^T , contrôlé, randomisé et réalisé en ouvert.
Critères de jugements	<p>Critère principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - SSP défini comme l'intervalle entre la randomisation et la progression ou le décès toute causes confondues. <p>Critères secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - SG ; - taux de réponse objective (ORR) ; - qualité de vie (pas d'EQ-5D) ; - tolérance ; - consommation de ressources.
Méthodes d'analyse statistique de la SSP et SG	Analyse principale chez la population en intention de traiter. Modèle de Cox ajusté sur les facteurs de stratification pour la SSP. Réalisation des analyses de sensibilité : analyse sur la population per protocol, Cox non ajusté, analyses basées sur la progression telle que définie par les investigateurs et analyses en sous-groupe. SG comparée par un test de log-rank stratifié.

Résultats à la dernière analyse datée du 30 septembre 2013			
Principales caractéristiques des patients	Au total, 1 110 patients étaient randomisés, 557 patients dans le groupe pazopanib et 553 dans le groupe sunitinib. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. La médiane d'âge était de 61 ans. 73 % des patients étaient des hommes. 98 % des patients étaient diagnostiqués au stade métastatique.		
Exposition au traitement		Pazopanib (N=557)	Sunitinib (N=553)
	Durée médiane de traitement (Min-Max) en mois	8,1 (0-56)	7,6 (0-54)
	Dose moyenne en mg (SD)	664,9 (207,33)	40,6 (12,20)
SSP [†]		Pazopanib (N=557)	Sunitinib (N=553)
	Nombre d'événements N (%)	336 (60 %)	323 (58 %)
	SSP médiane [IC95%]	8,4 [8,3-10,9]	9,5 [8,3-11,1]
	HR pazopanib vs sunitinib [IC95%]	1,0466 [0,8982-1,2195]	
SG		Pazopanib (N=557)	Sunitinib (N=553)
	Nombre d'événements N (%)	334 (60 %)	335 (61 %)
	SG médiane [IC95%]	28,3 [26,0-35,5]	29,1 [25,4-33,1]
	HR pazopanib vs sunitinib [IC95%]	0,915 [0,786-1,065]	
Effets indésirables	Nous présentons uniquement les EI de grades 3 et 4 inclus dans le modèle		
		Pazopanib (N=557)	Sunitinib (N=553)
	Diarrhée	49 (8,8 %)	43 (7,8 %)
	Hypertension	84 (15,2 %)	81 (14,8 %)
	Nausée et vomissement	23 (4,1 %)	30 (5,5 %)
	Fatigue et asthénie	74 (13,4 %)	110 (20,1 %)

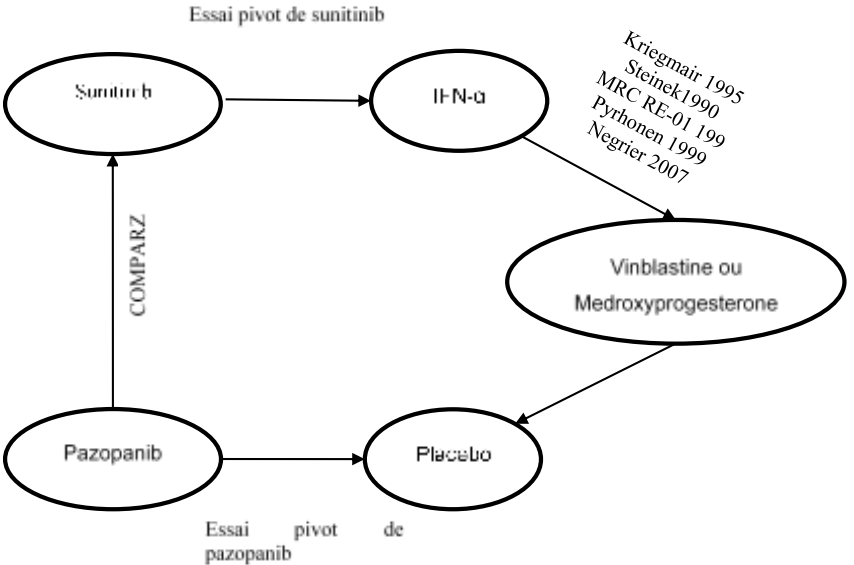
[†] Aucun patient français inclus dans cet essai. [‡] Date d'analyse 21 mai 2012.

ANNEXE 3 ESSAI PIVOT DE SUNITINIB

Méthodologie	
Population de l'essai	Patients adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique n'ayant jamais reçu un traitement systémique pour le cancer du rein métastatique. Les patients ayant des métastases cérébrales, des maladies aiguës ou chroniques sérieuses où des problèmes cardiaques importants ont été exclus.
Produits évalués	Sunitinib (50mg/j pendant 4 semaines et une fenêtre thérapeutique de 2 semaines).vs Interféron- α .
Schéma expérimental	Essai de supériorité multicentrique international, contrôlé, randomisé 1 :1 et réalisé en ouvert.
Critères de jugements	<p>Critère principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - SSP défini comme l'intervalle entre la randomisation et la progression ou le décès toute causes confondues. <p>Critères secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - SG ; - taux de réponse objective (ORR) ; - qualité de vie ; - tolérance.
Méthodes d'analyse statistique de la SSP et SG	Analyse principale chez la population en intention de traiter. L'effet des caractéristiques de base sur la SSP était évalué par un Cox et un test de log-rank. Des tests de log-rank non stratifiés et Wilcoxon ont été réalisés pour la SG.

Résultats			
Principales caractéristiques des patients	Au total, 750 patients étaient inclus (375 patients dans chaque groupe). 71 % des patients étaient des hommes. La médiane d'âge dans le groupe sunitinib était de 62 ans vs 59 ans dans le groupe IFN-α		
Exposition au traitement ^F		IFN-α (N=375)	Sunitinib (N=375)
	Durée médiane de traitement (Min-Max) en mois	4 (<1-40)	6 (<1-41)
	Dose moyenne en mg (SD)	Non publiée dans les publications relatives à l'essai	
SSP ^F		IFN-α (N=375)	Sunitinib (N=375)
	SSP médiane [IC95%]	5 [4-6]	11 [10-12]
	HR sunitinib vs IFN-α [IC95%]	0,42 [0,32- 0,54]	
SG		IFN-α (N=375)	Sunitinib (N=375)
	SG médiane [IC95%]	21,8 [17,9-26,9]	26,4 [23,0-32,9]
	HR sunitinib vs IFN-α [IC95%]	0,821 [0,673-1,00]	
Effets indésirables	Nous présentons uniquement les EI de grades 3 et 4 inclus dans le modèle.		
		IFN-α (N=360)	Sunitinib (N=375)
	Diarrhée	1 %	9 %
	Hypertension	1 %	12 %
	Nausée et vomissement	2 %	9 %
Fatigue et asthénie	17 %	18 %	

ANNEXE 4 COMPARAISON INDIRECTE DE COMPARANT PAZOPANIB À SUNITINIB

<p>Recherche bibliographique</p>	<p>Une revue systématique de la littérature a permis d'identifier 13 essais cliniques. Parmi les essais identifiés, seuls 7 permettaient de réaliser une comparaison indirecte entre pazopanib et sunitinib :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'essai pivot de sunitinib ; - l'essai pivot de pazopanib ; - 5 essais comparant IFN aux chimiothérapies cytotoxiques. <p>Les essais sont décrits en détail dans le dossier soumis par l'industriel au NICE. Pour réaliser la comparaison indirecte, les auteurs ont émis l'hypothèse que les chimiothérapies cytotoxiques étaient équivalente au Placebo. Le réseau de la comparaison indirecte est décrit ci-dessous.</p>  <p>Le diagramme illustre un réseau de comparaison indirecte. À l'angle supérieur gauche, un ovale 'Sunitinib' est relié par une flèche à un ovale 'IFN-α'. À l'angle inférieur gauche, un ovale 'Pazopanib' est relié par une flèche à un ovale 'Placebo'. Une flèche verticale bidirectionnelle, étiquetée 'COMPARZ', relie 'Sunitinib' et 'Pazopanib'. À l'angle supérieur droit, un ovale 'Vinblastine ou Medroxyprogestérone' est relié par une flèche à 'IFN-α'. À l'angle inférieur droit, un ovale 'Placebo' est relié par une flèche à 'Vinblastine ou Medroxyprogestérone'. Des citations sont listées à côté de la flèche reliant 'IFN-α' et 'Vinblastine ou Medroxyprogestérone' : Kriegmair 1995, Steinek 1990, MRC RE-01 199, Pyrhonen 1999, Negrier 2007. Le titre 'Essai pivot de sunitinib' est placé au-dessus de la flèche Sunitinib-IFN-α, et 'Essai pivot de pazopanib' est placé en dessous de la flèche Pazopanib-Placebo.</p>
<p>Type de la comparaison indirecte</p>	<p>Comparaison indirecte ajustée utilisant la méthode de Bucher.</p>

Données utilisées dans la comparaison indirecte	Critères de jugement	Stratégie thérapeutique	HR [IC95%]	Commentaires	Essais
	SSP	Pazopanib vs Placebo	0,360 [0,240- 0,550]	SSP selon le comité d'experts indépendant	Essai pivot de pazopanib
	SG		0,501 [0,140-2,350]	HR à partir des données matures de SG. HR obtenu en utilisant la méthode RPFST pour prendre en compte l'effet du <i>cross-over</i>	
	SSP	Sunitinib vs IFN- α	0,539 [0,451-0,643]	SSP selon le comité d'experts indépendant	Essai pivot de sunitinib
	SG		0,647 [0,483-0.870]	Estimer sur les patients qui n'ont pas eu de traitement de deuxième ligne	
	SSP	IFN- α vs placebo	0,704 [0,580-0,854]	Analyse poolé des 5 essais d'IFN- α . Modèle à effet aléatoire	5 essais d'IFN- α versus chimiothérapies cytotoxiques
	SG		0,799 [0,674-0,948]		
Évaluation de l'hétérogénéité	Les auteurs ont évalué l'hétérogénéité entre les essais inclus en utilisant le coefficient I^2 pour l'analyse poolé des essais de l'IFN- α . Les auteurs notent une faible hétérogénéité avec un I^2 de 19 % et de 20 % respectivement pour la SSP et la SG.				
Analyses de sensibilité	Plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées. Les principales sont listées ci-dessous : <ul style="list-style-type: none"> - utilisation d'un seul essai qui est le MRC RE-01 ; - exclusion des essais où IFN-α était comparé à la vinblastine ; - utilisation du HR pour la SG de l'essai pivot de pazopanib ajusté au <i>cross-over</i> par la méthode IPCW. - combinaison des analyses précédemment citées. 				

Résultats		SSP	SG
	Pazoanib vs IFN- α HR [IC95%]	0,512 [0,326-0,802]	0,580 [0,160-2,110]
	Pazoanib vs sunitinib HR [IC95%]	0,949 [0,575-1,568]	0,897 [0,330-2,425]
	Les résultats des analyses de sensibilité étaient cohérents avec l'analyse de référence. En effet, les intervalles de confiance se chevauchaient.		
Évaluation de la cohérence du résultat	Au moment où la comparaison indirecte a été réalisée, il n'y avait pas de comparaison directe. Ainsi la cohérence n'a pas pu être testée.		

Créé en 2003, le SNIIRAM est un entrepôt de données anonymes qui regroupe les informations issues des remboursements effectués par la majorité des régimes d'Assurance Maladie. Il regroupe les soins conférés en ambulatoire ainsi que les informations sur les séjours hospitaliers recueillis par l'Agence Technique de l'Information Hospitalière (ATIH) au sein du PMSI [90].

Les données disponibles sur le portail SNIIRAM se regroupent en trois catégories :

- les données agrégées accessibles à tous ;
- les données individuelles sur les offreurs de soins accessibles à tous, à l'exception des données d'identification des professionnels de santé qui sont réservés à l'Assurance Maladie ;
- les données individuelles des patients sont accessibles à une liste limitée d'organismes et permettent de réaliser des études longitudinales ainsi que d'analyser les parcours de soins individuels ville hôpital.

Les données individuelles de patients sont disponibles dans deux bases de données :

- l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB), un échantillon prospectif représentatif de la population couverte par l'Assurance Maladie (échantillonnage au 1/97ème). La durée de conservation des données est de vingt ans ;
- et le DCIR, une base de données individuelles anonymisées des bénéficiaires. Cette base regroupe l'exhaustivité des informations de remboursement en ville au niveau national. La durée de conservation des données est de trois ans plus l'année en cours. Au-delà, les données seront archivées. Les données contenues dans le DCIR représentent 98 % des montants remboursés par l'Assurance Maladie. Le DCIR peut être chaîné au PMSI permettant ainsi d'avoir les données de consommation de ressources en établissement. Le DCIR constitue donc une base de données exhaustive, complète et détaillée sur le parcours des patients [91,92].

Le DCIR regroupe d'une part, un certain nombre d'informations relatives au patient telles que l'âge, le sexe, le statut bénéficiaire de la Couverture Universelle Complémentaire (CMU-C), le département de résidence, la date de décès et le statut bénéficiaire d'une prise en charge au titre d'une Affection Longue Durée (ALD). D'autre part, des données de consommation de ressources en ville et certaines consommations de ressources en établissement relatives aux prestations remboursées telles que : les actes, les médicaments, les transports médicalisés, les dispositifs médicaux. Les dates de réalisations ainsi que les montants remboursés, remboursables et les éventuelles majorations relatives à toutes les ressources consommées sont également disponibles dans la base. Finalement, le DCIR renseigne les rentes liées aux accidents de travail et aux maladies professionnelles ainsi que les pensions d'invalidité. Le DCIR peut être chaîné au PMSI, de ce fait les hospitalisations ainsi que les médicaments inscrits sur la liste en sus peuvent être extraits [93]. Les principales données disponibles dans le DCIR sont listées dans le tableau A5 :

A 5 PRINCIPALES DONNÉES COLLECTÉES DANS LE DCIR

Données administratives	Données médicales	Autres
Identifiant du patient	Diagnostics (DP, DR, DAS)**	Indemnités journalières
Date de naissance*	Actes médicaux et infirmiers	Montant remboursé
Sexe	Prescriptions médicamenteuses	Montant remboursable
Code postal du lieu de résidence*	Actes d'imagerie	Données du PMSI
Statut ALD	Actes de biologie	Activités externes des hôpitaux
Statut CMU-C	Dispositifs médicaux	Transports
Date de décès		
Date de prescription, d'exécution		
Spécialité du médecin traitant, prescripteur et exécutant		

* données sensibles.

** données issues du PMSI.

ANNEXE 6 L'ESSAI PIVOT DE PAZOPANIB

Méthodologie	
Population de l'essai	Patients adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique qui ont progressé sous traitement par cytokines. Le protocole a été amendé pour inclure les patients naïfs au traitement. Les patients qui avaient des métastases cérébrales actives, des antécédents de cancer datant de moins de trois ans, des infections, hypertension artérielle non contrôlée ou des problèmes cardiaques importants, ont été exclus.
Produits évalués	Pazopanib (800mg/j) vs placebo
Schéma expérimental	Essai de supériorité multicentrique international, contrôlé, réalisé en aveugle et randomisé 2 :1 pour recevoir respectivement pazopanib ou le placebo.
Critères de jugements	<p>Critère principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - SSP défini comme l'intervalle entre la randomisation et la progression ou le décès toutes causes confondues. <p>Critères secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - SG ; - taux de réponse objective (ORR) ; - qualité de vie ; - tolérance.
Méthodes d'analyse statistique de la SSP et SG	Analyse principale chez la population en intention de traiter. La SG et la SSP étaient analysées à l'aide des courbes de Kaplan-Meier et les courbes étaient comparées à l'aide d'un test de log-rank stratifié. Des analyses post hoc de la SG, ont été réalisées, les auteurs ont ainsi contrôlé pour le <i>cross-over</i> en utilisant le RPFST et le IPCW.

Résultats uniquement pour le sous-groupe de patients naïfs au traitement systémique au 15 Mars 2010			
Principales caractéristiques des patients	Au total, 435 patients étaient inclus parmi eux 233 patients naïfs (155 patients dans le groupe pazopanib et 78 dans le groupe placebo). 71 % des patients étaient des hommes. La médiane d'âge était de 62 ans vs 59 respectivement dans le groupe placebo et pazopanib. Dans la population naïve, 71 % des patients sous placebo étaient des hommes contre 68 % des patients sous pazopanib. Les auteurs notent qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes.		
Exposition au traitement [†]		Placebo (N=145)	Pazopanib (N=290)
	Durée médiane de traitement (Min-Max) en mois	7,4 (-)	3,8 (-)
	Dose médiane en mg (SD) [†]	787 (51,3)	700 (148,1)
SSP [†]		Placebo (N=78)	Pazopanib (N=155)
	SSP médiane [IC95%]	2,8 [1,9-5,6]	11,1 [7,4-14,8]
	HR sunitinib vs IFN- α [IC95%]	0,40 [0, 27- 0,60]	
SG		Placebo (N=78)	Pazopanib (N=155)
	SG médiane [IC95%]	23,5 [12,0-34,3]	22,9 [17,6-25,4]
	HR sunitinib vs IFN- α ITT [IC95%]	1,01 [0,72-1,42]	
	HR sunitinib vs IFN- α RPFST [IC95%]	0,31 [0,073-1,715]	
	HR sunitinib vs IFN- α IPCW [IC95%]	0,64 [0,266-1,248]	
Effets indésirables	Nous présentons uniquement les EI de grades 3 et 4 inclus dans le modèle.		

	Placebo (N=145)	Pazopanib (N=290)
Diarrhée	1 (<1 %)	13 (4 %)
Hypertension	1 (<1 %)	13 (4 %)
Nausée et vomissement	3 (2 %)	10 (3 %)
Fatigue et asthénie	4 (3 %)	15 (5 %)

[†] Dans la population entière.

[†] Résultats issus du rapport d'essai clinique intermédiaire à la date du 23 mai 2008.

Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) est une base médico-administrative qui recense l'ensemble des séjours hospitaliers en France. Depuis la loi n° 91-748 du 31 juillet 1991 sur la réforme hospitalière, les établissements de santé publics et privés ont l'obligation de recueillir, pour chaque patient pris en charge lors d'une hospitalisation à plein temps ou à temps partiel ou lors d'une consultation externe (uniquement pour les établissements publics), un certain nombre d'informations relatives à l'activité médicale (données administratives et médicales standardisées) et sur sa facturation [94]. Depuis la mise en place de la tarification à l'activité en 2005, le PMSI est devenu un outil indispensable pour assurer la rémunération des hôpitaux. En effet, la rémunération des hôpitaux est désormais basée sur la valorisation des informations recueillies dans le PMSI. Ainsi, l'exhaustivité et la qualité du codage des informations conditionnent le financement des établissements hospitaliers [94].

Les bases de données du PMSI se regroupent en quatre catégories :

- les séjours réalisés en unité de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (PMSI-MCO) ;
- les séjours réalisés en unité de soins de suite et réadaptation (PMSI-SSR) ;
- les séjours réalisés en hospitalisation à domicile (PMSI-HAD).

Dans le cadre de cette thèse nous nous sommes intéressés uniquement au PMSI-MCO.

LES DONNÉES RECUEILLIES DANS LE PMSI-MCO ET LEURS MODALITÉS DE TRAITEMENT

L'admission d'un patient dans une unité médicale entraîne le recueil systématique des informations médicales et administratives relatives au patient ainsi que des informations relatives à l'établissement fréquenté [95]. Parmi les informations médicales recueillies dans le cadre du PMSI, nous retrouvons les diagnostics : Diagnostic Principal (DP), Diagnostic Relié (DR) et Diagnostics Associés Significatifs (DAS) et les actes médicaux. Afin de standardiser le recueil des données, la 10^e révision de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) est utilisée pour coder les diagnostics et la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) pour coder les actes. Parmi les informations administratives collectées, nous retrouvons l'identifiant correspondant à l'ensemble du séjour dans les unités de médecine, chirurgie, obstétrique ou odontologie de l'établissement : numéro administratif local de séjour et numéro du Résumé Standardisé de Sortie (RSS), le numéro de l'établissement dans le Fichier National des Établissements Sanitaires et Sociaux (FINESS), la date de naissance, le sexe, le code postal de résidence, le numéro de l'unité médicale d'hospitalisation, dates et modes d'entrée et de sortie, provenance et destination et le nombre de séances.

Les principales données collectées dans le PMSI- MCO sont décrites dans le tableau A6 issues de la thèse réalisées par Laure Benjamin [94].

A 6 PRINCIPALES DONNÉES COLLECTÉES DANS LE PMSI-MCO

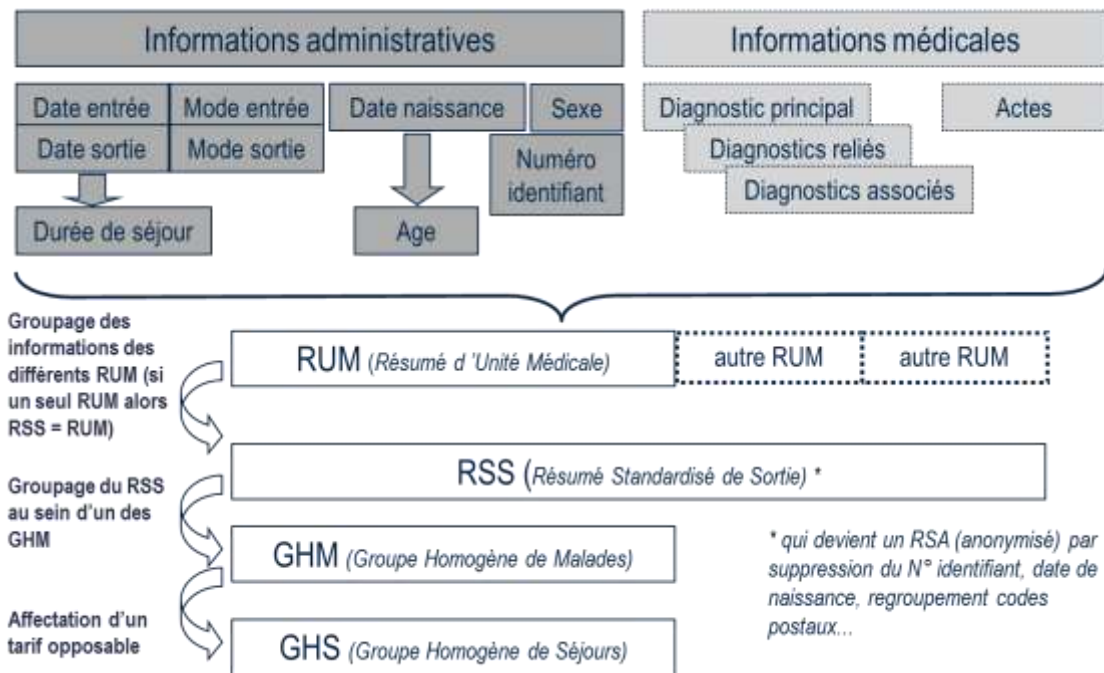
Données administratives	Données médicales
Identifiant du patient	Diagnostics (DP, DR, DAS)
Numéro du RSA	Actes médicaux
Numéro de séjour	Code UCD des molécules onéreuses
Numéro FINESS de l'établissement	Types de dosimétrie et de machine en radiothérapie
Date de naissance*	Poids à l'entrée dans l'unité médicale pour le nouveau-né
Code postal du lieu de résidence*	Âge gestationnel de la mère et du nouveau-né
Type d'autorisation de l'unité médicale	Date des dernières règles de la mère
Sexe	Indice de gravité simplifié (IGS II)
Dates d'entrée et de sortie*	Dialyses
Mode d'entrée et de sortie	Passage dans un caisson hyperbare
Provenance et destination	Dispositifs médicaux implantables (DMI)
Nombres de séances	Nombre de molécules et DMI administrés
Nombre de suppléments : radiothérapie, réanimation, soins intensif, surveillance continue...	

*Données sensibles partiellement disponibles pour les tiers (année de naissance, année et mois de sortie date d'entrée non communiquée).

Les informations portant sur l'activité de soins sont recueillies sous la forme d'un Résumé de Sortie Standardisé (RSS) qui est constitué d'un ou de plusieurs Résumés d'Unités Médicales (RUM). Dans un second temps, le RSS est anonymisé donnant lieu à un Résumé de Sortie Anonyme (RSA).

Les informations du RSS sont par la suite analysées permettant ainsi le groupage dans un Groupe Homogène de Malades (GHM). Dans un premier temps, les RSS sont classés dans une Catégorie Majeure de Diagnostic (CMD) qui est souvent fonction du Diagnostic Principal (DP) du séjour ou d'un acte dit classant et plus rarement en fonction du Diagnostic Relié (DR). En l'absence d'un acte classant, le DP oriente le groupage dans un GHM. Deux cas de figure se présentent : en cas de séjour mono-unité c'est le DP du RUM unique qui détermine la CMD; en cas de séjour multi-unités, c'est le DP retenu par la fonction groupage parmi les DP des différents RUM constituant le RSS. S'il existe un acte classant par exemple un acte opératoire classant dans la CMD dans laquelle a orienté le DP, le séjour est classé dans un groupe chirurgical, défini par la nature de l'intervention effectuée. D'autres variables telles que le sexe, l'âge, les diagnostics associés (DA) et plus rarement le mode de sortie peuvent également intervenir pour l'orientation dans tel ou tel GHM chirurgical [96].

Chaque séjour hospitalier est classé au sein d'un groupe homogène de malades (GHM) auquel est associé un (ou plusieurs) Groupe(s) Homogène(s) de Séjours (GHS). Ainsi, pour chaque GHS correspond un tarif de prise en charge du séjour par les régimes de l'Assurance Maladie (AM). La figure T7 est une représentation schématique du recueil d'information dans le PMSI-MCO. Cette figure est adaptée à partir d'une présentation publiée sur internet [97].



A 7 CONSTRUCTION DES GHM ET GHS DANS LE PMSI-MCO

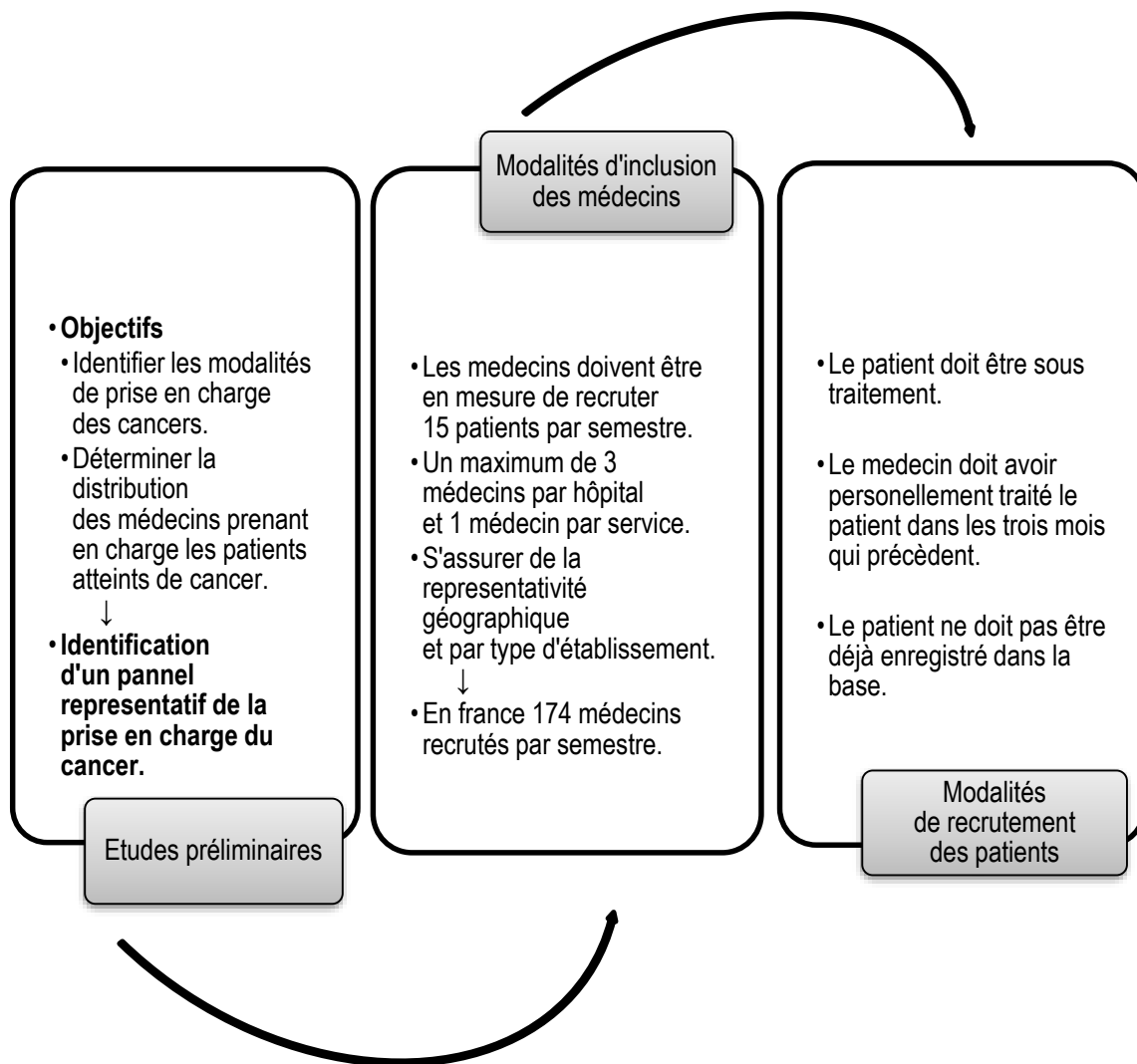
Source : <http://slideplayer.fr/slide/1148291/>

Depuis 2001, il est possible de chaîner les séjours d'un même patient grâce à la création d'un numéro d'identification anonyme faisant de cette base, un outil intéressant pour étudier les parcours de soins et estimer les coûts de la prise en charge hospitalière [98].

Depuis 2008, les médicaments onéreux facturés en sus de la T2A sont disponibles dans une base dite le FICHCOMP. Cette base n'est disponible que pour les établissements publics et peut être chaînée au PMSI-MCO. Il devient donc possible d'identifier les molécules onéreuses administrées lors de chaque séjour hospitalier [98].

Depuis 2004, la société QuintilesIMS (IQVIA) met en place une enquête auprès des médecins spécialisés dans la prise en charge des patients souffrant de cancer. Cette enquête réalisée dans six pays européens (France métropolitaine, Italie, Allemagne, Espagne, Pays-Bas et Royaume Unis) et en Asie (Chine, Corée, Japon, Taiwan et Turquie), permet de renseigner la base Oncology Analyzer (OA). Pour garantir la représentativité de la base, la société QuintilesIMS (IQVIA) a réalisé d'une part une étude préliminaire visant à déterminer les modalités de prise en charge du cancer. Cette étude réalisée auprès d'environ 3 000 spécialistes a permis de déterminer le nombre de patients et le type de cancers traités par chaque médecin. D'autre part, pour déterminer la distribution des médecins hospitaliers entre les établissements privés et publics, la société QuintilesIMS (IQVIA) a conduit des études de marché. Sur la base des résultats des études préliminaires, en France 174 médecins ayant des spécialités variées (radiologie, dermatologie, gastroentérologie, chirurgie générale, oncologie, pneumatologie, urologie, hématologie, gynécologie et otolaryngologie), travaillant dans des environnements différents (établissements publics, établissements privés à but lucratif et établissements privés à but non lucratif) et dans différentes régions françaises ont été recrutés.

Pour peupler la base de données, les médecins doivent inclure les quinze premiers patients traités par trimestre. Ceux-ci ne doivent pas être inclus au préalable dans la base. Les données cliniques anonymisées sont collectées de manière rétrospective à partir du dossier des patients (Figure A8). Néanmoins, les patients ne sont pas suivis de manière longitudinale. Ainsi, la base renferme les données historiques du diagnostic jusqu'à la date de collecte de données.



A 8 INCLUSION DES PATIENTS DANS LA BASE ONCOLOGY ANALYZER

Figure adaptée de la publication benjamin 2015.

La base renferme des données cliniques (stade de la maladie, stade de la maladie au moment du diagnostic, comorbidités, sites de métastases, score de performance *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*, type histologique, dates de diagnostic et de rechute...), des données démographiques (âge et sexe) et des données relatives aux traitements anticancéreux (molécules ou régimes administrés, date de début et de fin du traitement, raisons d'arrêt du traitement, effets indésirables, doses planifiées, type de traitements : chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie...) (Tableau A9). Seuls les effets indésirables figurant dans le dossier médical du patient sont renseignés dans la base. Les informations relatives aux doses sont uniquement collectées pour les traitements en cours.

**A 9 PRINCIPALES DONNEES COLLECTEES
DANS LA BASE ONCOLOGY ANALYZER**

Données cliniques	Données relatives aux traitements	Autres
Type de cancer	Type de traitement : chirurgical, hormonothérapie, chimiothérapie ou radiothérapie	Date de collecte des données
Cancer principal	Effets indésirables	Identifiant patient
Histologie	Molécule	Pays
Stade au diagnostic	Doses	
Stade au moment de la collecte des données	Cycles planifiés et administrés	
Comorbidités	Durée des cycles	
Sites de métastases	Voie d'administration	
Dates de diagnostics et de rechutes	Durée de traitement	
Progression de la maladie	Raison d'arrêt du traitement	
Score de performance ECOG	Date de début et de fin	
Autres données	Autres données	

Pour valider l'adéquation des données récoltées avec l'épidémiologie de la maladie, tous les deux ans, la société QuintilesIMS réalise une enquête épidémiologique permettant de projeter les données collectées dans OA au niveau national. Les données projetées sont soumises à une validation externe en utilisant plusieurs sources telles que les données d'incidence et de prévalence issues de Globocan, Eucan, les registres en oncologie et la littérature.

ANNEXE 9 MÉTHODE DE VALORISATION DES COÛTS DANS LE PMSI
DE LA PERSPECTIVE DE L'ASSURANCE MALADIE

La valorisation du point de vue de l'Assurance Maladie se fait grâce aux tarifs du Groupe Homogène de Séjours (GHS) publiés au *Journal officiel (JO)*. À chaque GHS correspond un tarif de base qui peut être différent en fonction du statut public (salaires inclus) et privé (honoraires non inclus) de l'établissement. Ce tarif de base est calculé à partir d'un traitement des données de l'Étude Nationale des Coûts à méthodologie Commune (ENCC). Des corrections doivent être apportées à ce tarif de base en fonction de la durée de séjour (trop courte ou trop longue), passage dans des Unités Médicales (UM) dont la valorisation est particulière et le caractère privé de l'établissement.

Le tarif de base du GHS est fonction d'une durée de séjour moyenne. Pour chaque GHS, il existe une durée de séjour minimale et maximale. Si la durée de séjour ne se trouve pas dans cet intervalle, il faut appliquer des corrections au tarif de base.

Deux cas de figure se présentent.

Durée de séjour inférieure à la durée de séjour minimale : si la durée de séjour est inférieure au seuil minimal, il faut appliquer une correction pour diminuer le tarif du GHS. Il existe deux manières pour ajuster la valorisation d'un séjour de durée inférieure à la durée minimale de séjour (SEU_BAS) : retirer une somme forfaitaire à la valorisation du séjour (méthode forfaitaire) ou retirer une somme proportionnelle au nombre de jours en moins par rapport à la durée minimale de séjour (méthode du tarif journalier). La méthode d'ajustement adoptée dépend du GHS. Les GHS pour lesquels la variable EXB_FORFAIT (extrême bas - forfait) est renseignée dans le *JO*, utilisent la méthode forfait. Pour les autres, la méthode de tarif journalier sera adoptée.

Méthode forfaitaire

$$\text{Tarif ajusté} = \text{Tarif GHS} - \text{EXB_FORFAIT}$$

Méthode du tarif journalier

$$\text{Durée sous le seuil min} = \text{SEU_BAS} - \text{Durée de séjour}$$

$$\text{Tarif ajusté} = \text{Tarif GHS} \times \text{Durée sous le seuil min}$$

Durée de séjour supérieure à la durée de séjour maximale : si la durée de séjour est supérieure au seuil maximal (SEU_HAU), il faut majorer le tarif du GHS tel que décrit ci-dessous.

$$\text{Durée au delà du seuil max} = \text{SEU_HAU} - \text{Durée de séjour}$$

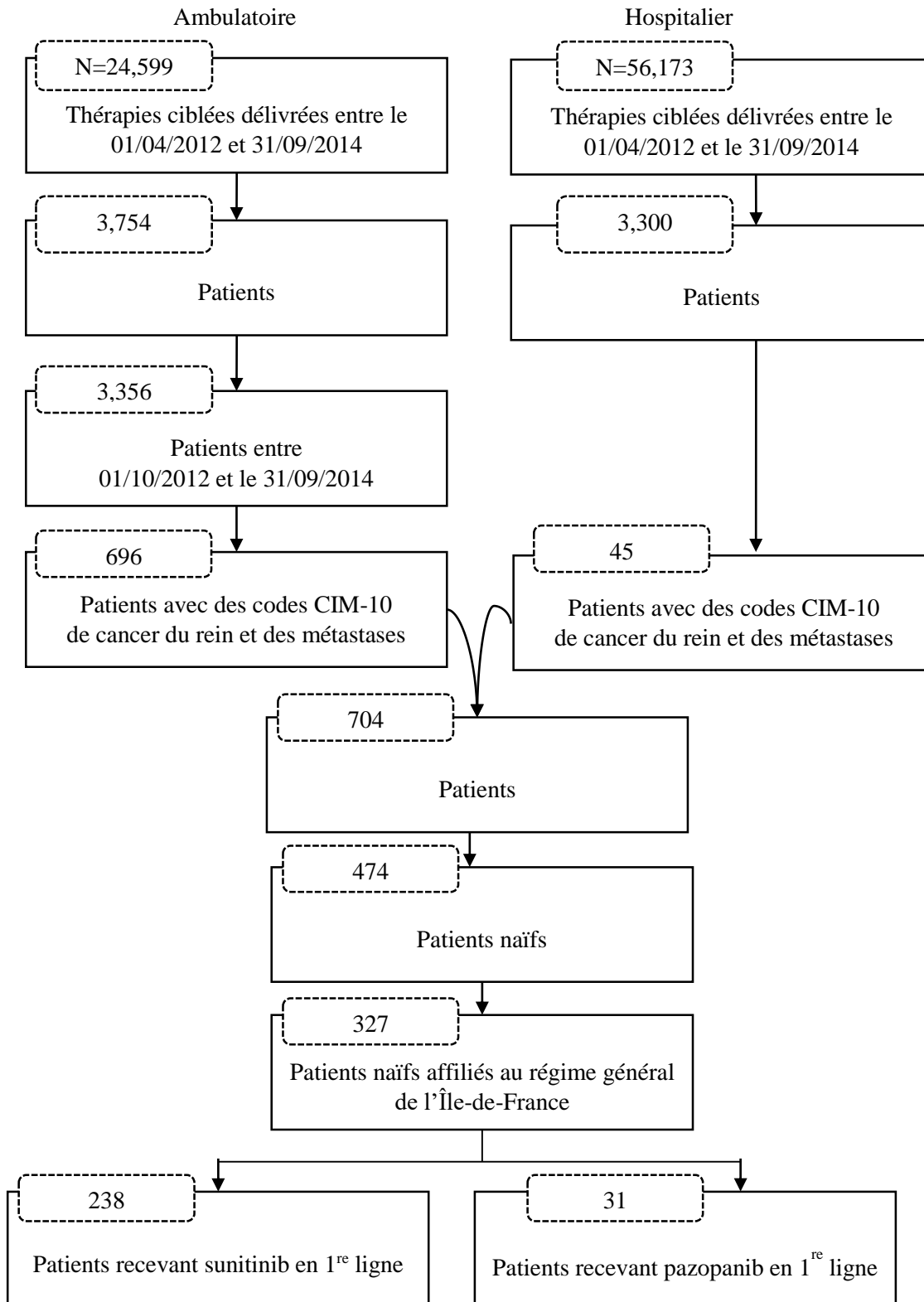
$$\text{Tarif ajusté} = \text{Tarif GHS} \times \text{Durée au delà du seuil max}$$

Par ailleurs, pour les séjours au sein d'une Unité Médicale valorisée de manière particulière, il faut revaloriser le tarif du GHS en ajoutant les suppléments correspondants. La valeur tarifaire du supplément est publiée au *JO*.

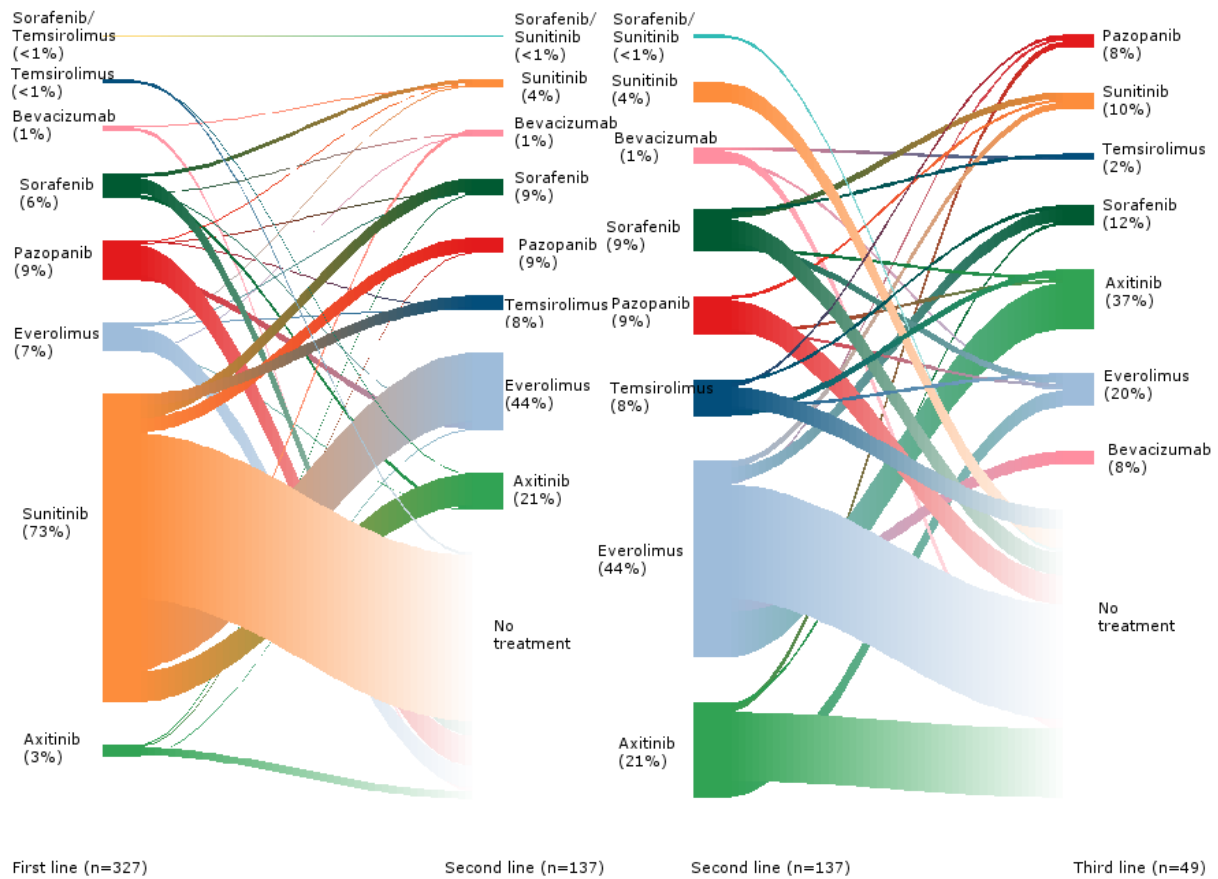
Le nombre de suppléments par séjour est disponible dans le PMSI. Pour revaloriser le tarif du GHS avec les suppléments, il faudrait appliquer l'équation suivante :

$$\text{Tarif ajusté avec supplément} = \text{Tarif GHS} + \sum \text{Nombre}_{\text{supplément}} * \text{Tarif}_{\text{supplément}}$$

ANNEXE 10 DIAGRAMME D'INCLUSION DES PATIENTS
DANS L'ANALYSE DU DCIR



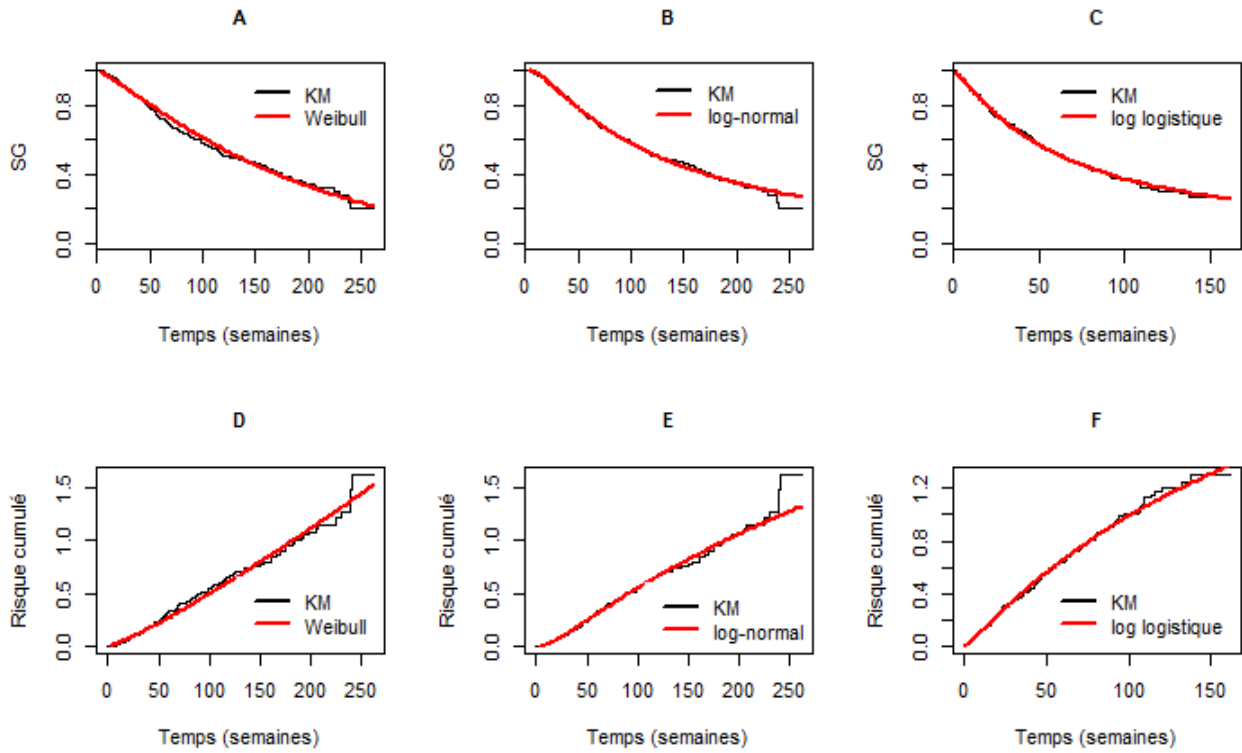
ANNEXE 11 MODALITÉ DE TRAITEMENT EN VIE RÉELLE
CHEZ LES 327 PATIENTS INCLUS DANS L'ANALYSE DU DCIR



La largeur de chaque bande est proportionnelle au nombre de patients.

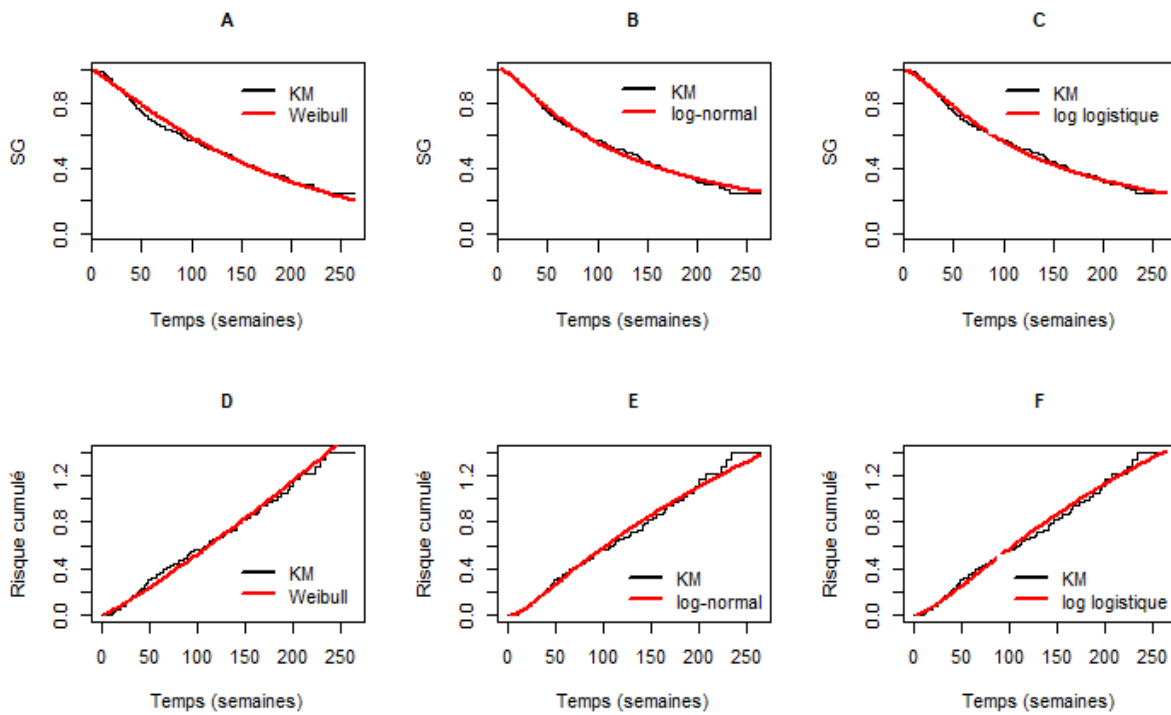
Source : Maroun et al. 2017.

ANNEXE 12 AJUSTEMENT PARAMÉTRIQUE AUX COURBES DE KAPLAN MEIER
DE LA SG DE PAZOPANIB ISSUES DE COMPARZ ET DU RISQUE CUMULÉ



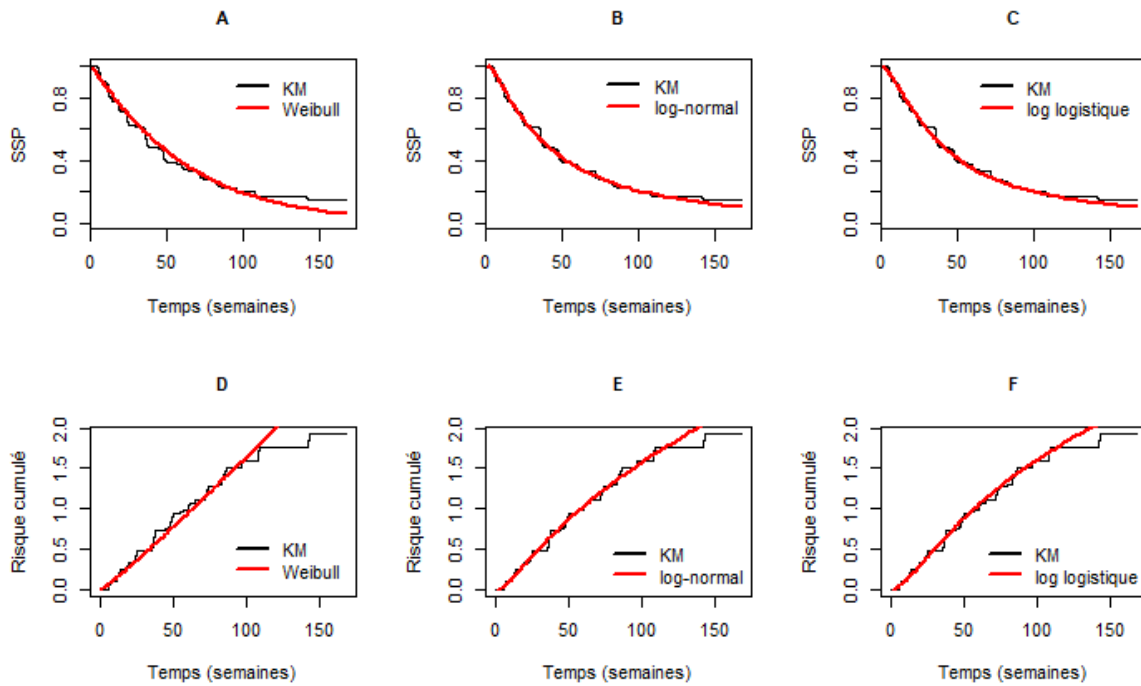
A : SG ajustée par une distribution de Weibull, B : SG ajustée par une loi log-normale, C : SG ajustée par une loi log logistique, D : HR cumulé ajusté par une distribution de Weibull, E : HR ajusté par une loi log-normale, F : HR ajusté par une loi log logistique.

ANNEXE 13 AJUSTEMENT PARAMÉTRIQUE AUX COURBES DE KAPLAN MEIER
DE LA SG DE SUNTINIB ISSUES DE COMPARZ ET DU RISQUE CUMULÉ



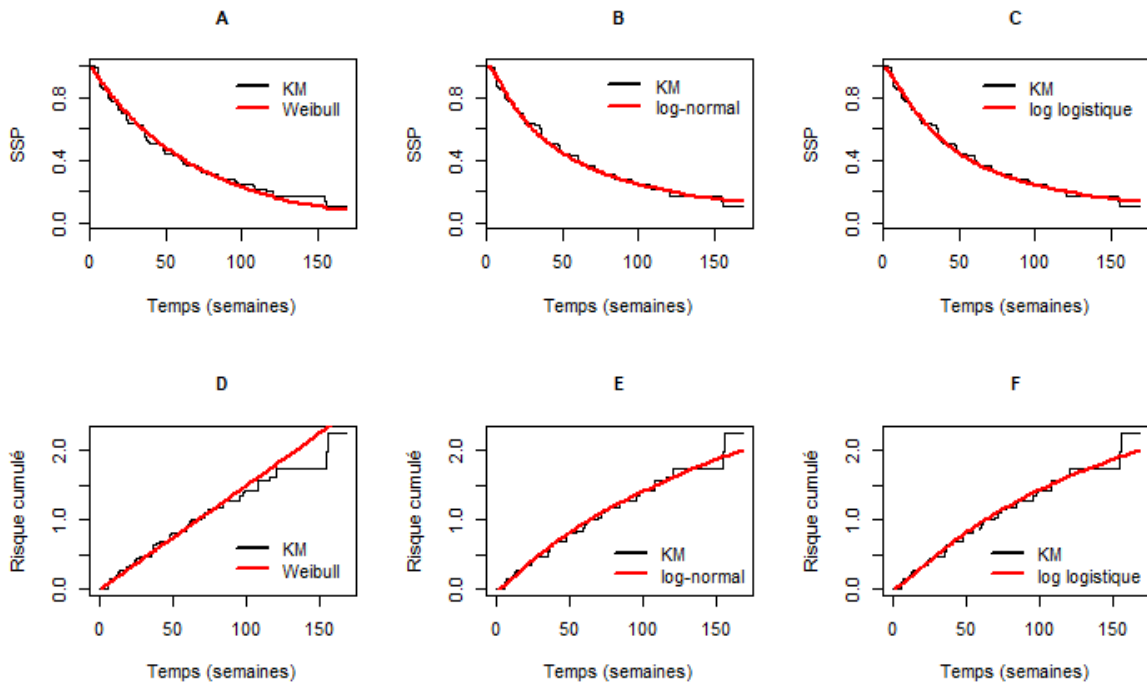
A : SSP ajustée par une distribution de Weibull, B : SSP ajustée par une loi log-normale, C : SSP ajustée par une loi log logistique, D : HR cumulé ajusté par une distribution de Weibull, E : HR ajusté par une loi log-normale, F : HR ajusté par une loi log logistique.

ANNEXE 14 AJUSTEMENT PARAMÉTRIQUE AUX COURBES DE KAPLAN MEIER
DE LA SSP DE PAZOPANIB ISSUES DE COMPARZ ET DU RISQUE CUMULÉ



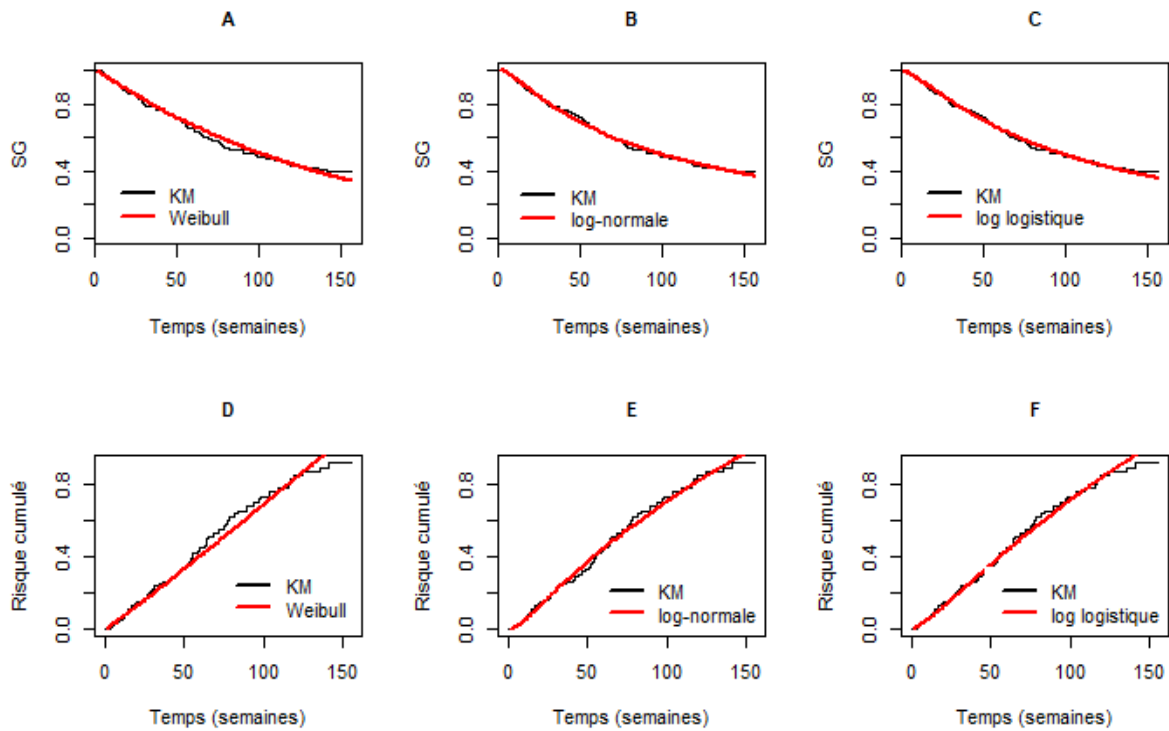
A : SG ajustée par une distribution de Weibull, B : SG ajustée par une loi log-normale, C : SG ajustée par une loi log logistique, D : HR cumulé ajusté par une distribution de Weibull, E : HR ajusté par une loi log-normale, F : HR ajusté par une loi log logistique.

ANNEXE 15 AJUSTEMENT PARAMÉTRIQUE AUX COURBES DE KAPLAN MEIER
DE LA SSP DE SUNITINIB ISSUES DE COMPARZ ET DU RISQUE CUMULÉ



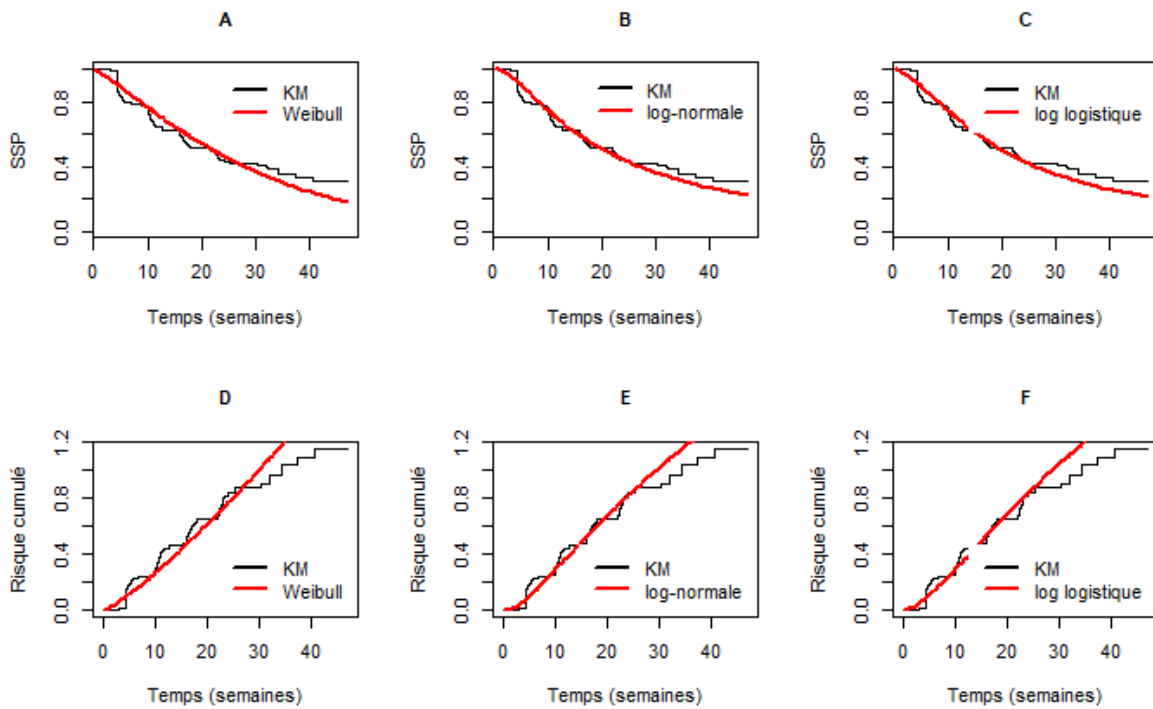
A : SSP ajustée par une distribution de Weibull, B : SSP ajustée par une loi log-normale, C : SSP ajustée par une loi log logistique, D : HR cumulé ajusté par une distribution de Weibull, E : HR ajusté par une loi log-normale, F : HR ajusté par une loi log logistique.

ANNEXE 16 AJUSTEMENT PARAMÉTRIQUE AUX COURBES DE KAPLAN MEIER
DE LA SG DE L'IFN-A ISSUES DE L'ESSAI PIVOT DE SUNITINIB ET DU RISQUE CUMULÉ



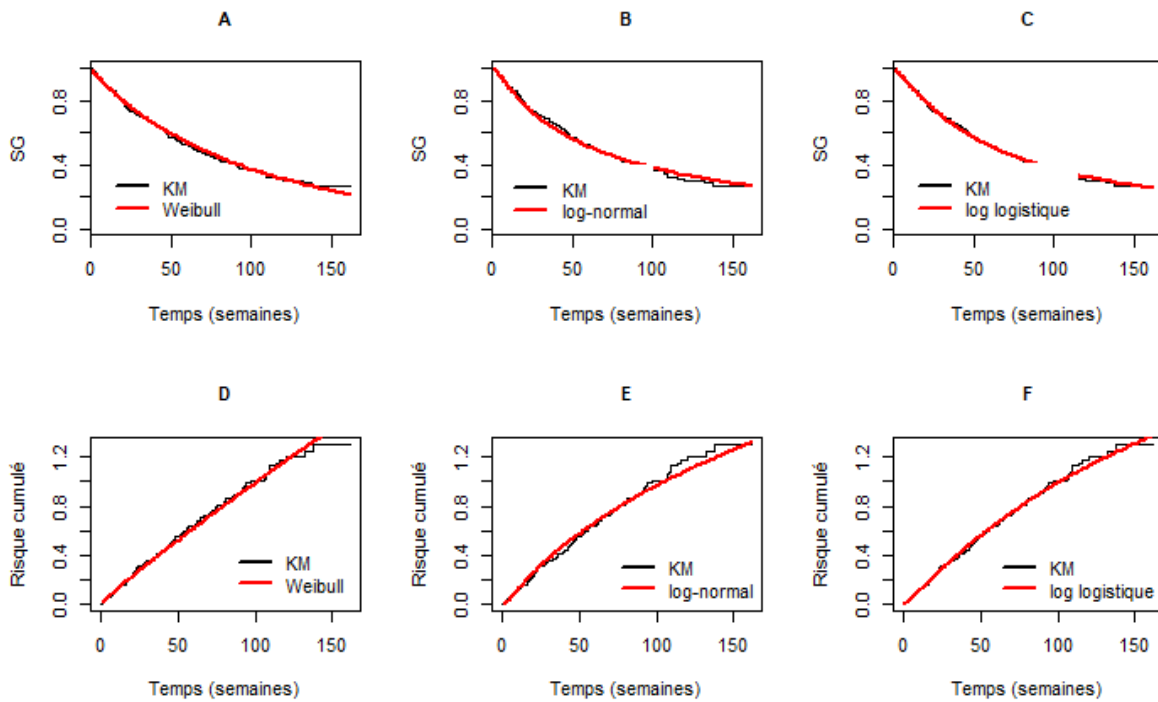
A : SG ajustée par une distribution de Weibull, B : SG ajustée par une loi log-normale, C : SG ajustée par une loi log logistique, D : HR cumulé ajusté par une distribution de Weibull, E : HR ajusté par une loi log-normale, F : HR ajusté par une loi log logistique.

ANNEXE 17 AJUSTEMENT PARAMÉTRIQUE AUX COURBES DE KAPLAN MEIER
DE LA SSP DE L' IFN-A ISSUES DE L'ESSAI PIVOT DE SUNITINIB ET DU RISQUE CUMULÉ



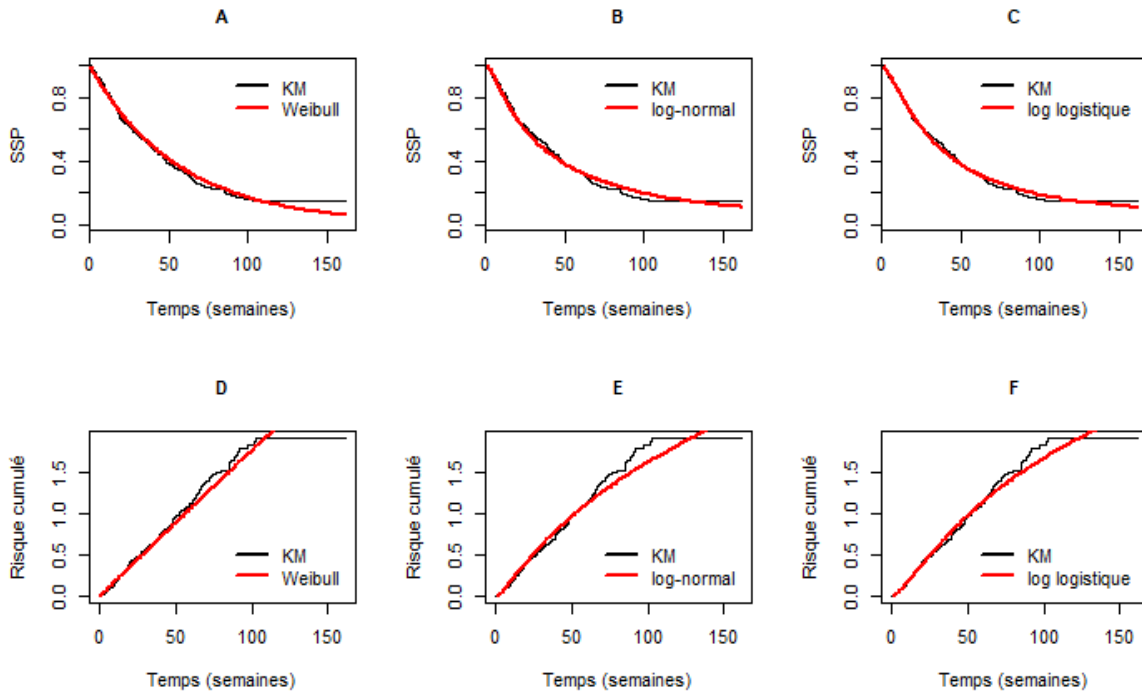
A : SSP ajustée par une distribution de Weibull, B : SSP ajustée par une loi log-normale, C : SSP ajustée par une loi log logistique, D : HR cumulé ajusté par une distribution de Weibull, E : HR ajusté par une loi log-normale, F : HR ajusté par une loi log logistique.

ANNEXE 18 AJUSTEMENT PARAMÉTRIQUE AUX COURBES DE KAPLAN MEIER
DE LA SG DE SUNITINIB ISSUES DU DCIR ET DU RISQUE CUMULÉ



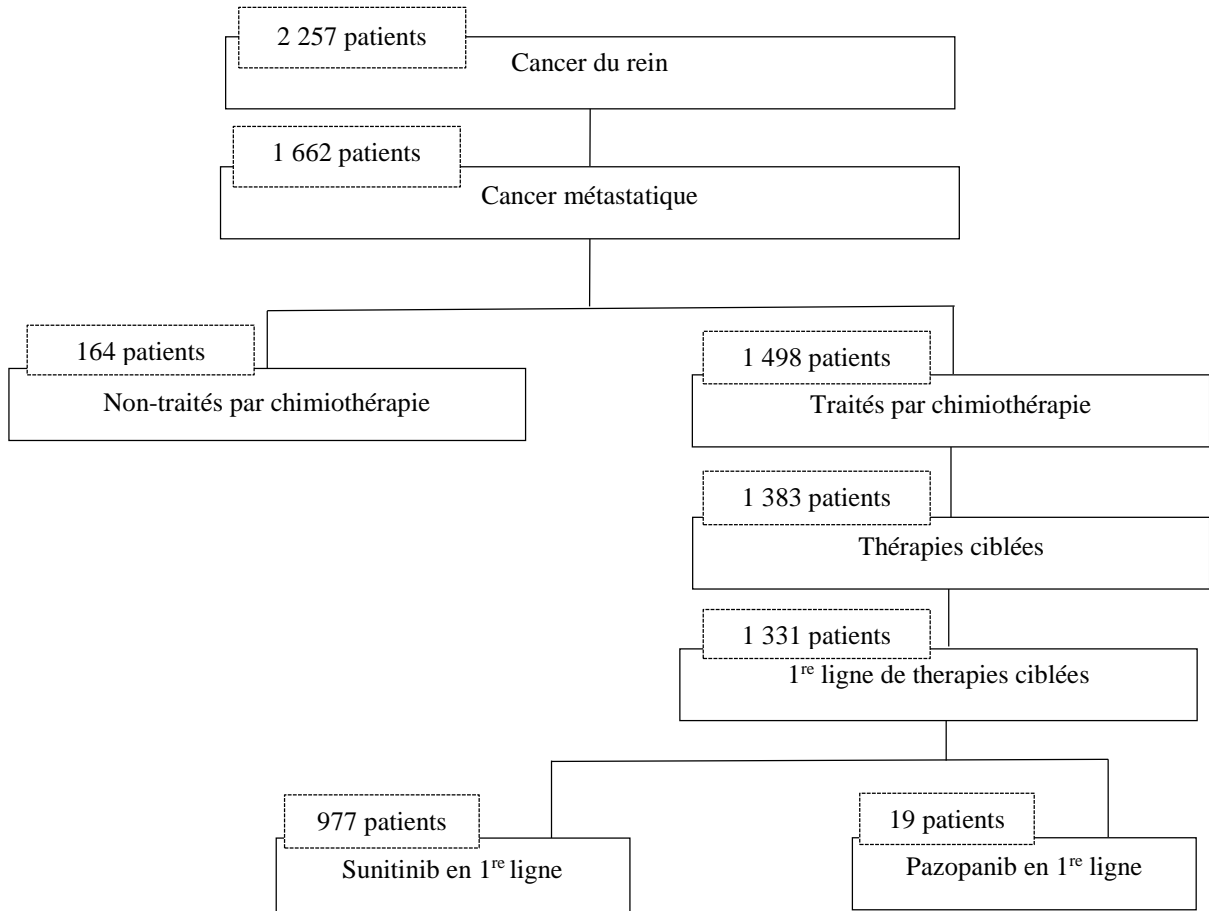
A : SG ajustée par une distribution de Weibull, B : SG ajustée par une loi log-normale, C : SG ajustée par une loi log-logistique, D : HR cumulé ajusté par une distribution de Weibull, E : HR ajusté par une loi log-normale, F : HR ajusté par une loi log-logistique.

ANNEXE 19 AJUSTEMENT PARAMÉTRIQUE AUX COURBES DE KAPLAN MEIER
DE LA SSP DE SUNITINIB ISSUES DU DCIR ET DU RISQUE CUMULÉ



A : SSP ajustée par une distribution de Weibull, B : SSP ajustée par une loi log-normale, C : SSP ajustée par une loi log logistique, D : HR cumulé ajusté par une distribution de Weibull, E : HR ajusté par une loi log-normale, F : HR ajusté par une loi log logistique.

ANNEXE 20 DIAGRAMME D'INCLUSION DES PATIENTS
DANS L'ANALYSE DE LA BASE ONCOLOGY ANALYZER



ANNEXE 21 CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS
DANS LA BASE ONCOLOGY ANALYZER

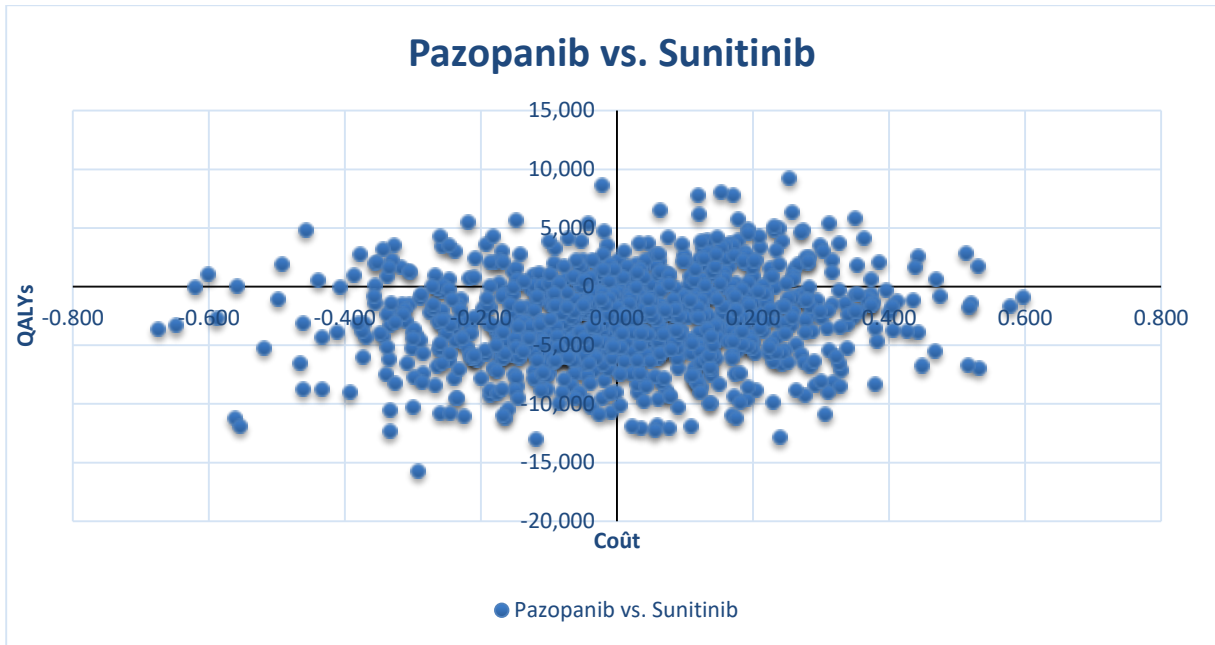
	Cohorte entière N=1331	(%)	Sunitinib N=977	(%)	Pazopanib N=19	(%)
Age						
≤55	219	(16,4)	151	(15,46)	4	(10,53)
56-60	240	(18,0)	180	(18,42)	1	(5,26)
61-65	279	(21,0)	222	(22,70)	3	(15,79)
66-70	226	(17,0)	170	(17,40)	3	(15,79)
71-75	186	(14,0)	132	(13,51)	6	(31,58)
76-80	106	(8,0)	71	(7,27)	2	(10,53)
>80	46	(3,4)	29	(2,97)	0	(0)
NS	29	(2,2)	22	(2,25)	0	(0)
Sexe						
Homme	941	(70,7)	672	(68,78)	15	(78,95)
Femme	390	(29,3)	305	(31,22)	4	(21,05)
Stade au diagnostic						
I	29	(2,2)	20	(2,05)	0	(0)
II	317	(23,8)	228	(23,34)	2	(10,53)
IV	941	(70,7)	686	(70,21)	16	(84,21)
NS	44	(3,3)	43	(4,40)	1	(5,26)
Histologie						
Adénocarcinome à cellule claire	1,108	(83,2)	836	(85,57)	18	(94,74)
Adénocarcinome non spécifié	109	(8,2)	51	(5,22)	0	(0)
Carcinome à cellule rénale	52	(8,19)	48	(4,91)	0	(0)
Autres	62	(4,7)	42	(4,30)	1	(5,26)
Comorbidités						
Absence de comorbidités	659	(49,5)	476	(48,72)	3	(15,79)
Diabète	234	(17,6)	189	(19,34)	12	(63,16)
BPCO	130	(9,8)	104	(10,64)	3	(15,79)
Comorbidités rénales	73	(5,5)	51	(5,22)	1	(5,26)
Comorbidités cardiaques	65	(5,0)	42	(4,30)	5	(26,32)
Autres	282	(21,2)	196	(20,06)	3	(15,79)
NS	60	(4,5)	42	(4,30)	0	(0,00)

	Cohorte entière N=1 331	(%)	Sunitinib N=977	(%)	Pazopanib N=19	(%)
Sites de métastases						
Poumon	942	(70,7)	694	(71,03)	17	(89,47)
Ganglions	647	(48,6)	467	(47,80)	7	(36,84)
Foie	389	(29,2)	286	(29,27)	2	(10,53)
Os	404	(30,3)	284	(29,07)	1	(5,26)
Cerveau	84	(6,3)	58	(5,94)	1	(5,26)
Rein	18	(1,4)	13	(1,33)	0	(0)
Autres	160	(12,0)	108	(11,05)	2	(10,53)
NS	4	(0,3)	3	(0,31)	1	(5,26)
ECOG						
0	227	(17,5)	186	(19,04)	2	(10,53)
1	757	(56,9)	577	(59,06)	11	(57,89)
2	246	(18,5)	148	(15,15)	6	(31,58)
3	41	(3,1)	22	(2,25)	0	(0)
4	2	(0,2)	0	(0)	0	(0)
NS	58	(0,04)	44	(4,50)	0	(0)
Néphrectomie						
Oui	905	(68,0)	673	(68,88)	11	(57,89)
Non	426	(32,0)	304	(31,12)	8	(42,11)
	Moyenne [IC95%]	N	Moyenne [IC95%]	N	Moyenne [IC95%]	N
Durée entre le diagnostic de CRM et l'initiation du traitement (mois)	3,3 [2,5-4,1]	941	3,09 [2,21-3,98]	686	1,52 [0,34-2,70]	16

ANNEXE 22 CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS
INCLUS DANS L'ANALYSE DU PMSI

Age ; année Moyenne (SD) Médiane [Min-Max]	68 (13) 69 [18-102]
Sexe ; n (%) Homme Femme	10654 (68 %) 5098 (32 %)
Nombre de sites de métastases ; n (%) 1 2 3 ≥4	6428 (41 %) 3993 (25 %) 2552 (16 %) 2779 (18 %)
Sites de métastases ; n (%) Poumons Os et Moelle osseuse Foie Ganglions Cerveau	8446 (54 %) 6313 (40 %) 4382 (28 %) 4143 (26 %) 2456 (16 %)
Cancers concomitants ; n (%) Cancer digestif Cancer des voies respiratoires Cancers au niveau des organes urinaires	406 (3 %) 93 (23 %) 93 (23 %) 41 (10 %)
Durée moyenne de suivi en mois [IC95%]	7,6 [7,44-7,83]

ANNEXE 23 PLAN COÛT-EFFICACITÉ DE PAZOPANIB *VERSUS* SUNITINIB
DE L'ANALYSE PRINCIPALE DU SCÉNARIO 1



Références

- [1] Seixas BV, Seixas BV. Welfarism and extra-welfarism: a critical overview. *Cad Saúde Pública* 2017;33. doi:10.1590/0102-311x00014317.
- [2] Buchanan J, Wordsworth S. Welfarism versus extra-welfarism: can the choice of economic evaluation approach impact on the adoption decisions recommended by economic evaluation studies? *PharmacoEconomics* 2015;33:571–9. doi:10.1007/s40273-015-0261-3.
- [3] Gafni A. Economic Evaluation of Health-care Programmes: Is CEA Better than CBA? *Environ Resour Econ* 2006;34:407–18. doi:10.1007/s10640-006-0008-x.
- [4] Zackova D, Klamova H, Dusek L, Muzik J, Polakova KM, Moravcova J, et al. Imatinib as the first-line treatment of patients with chronic myeloid leukemia diagnosed in the chronic phase: can we compare real life data to the results from clinical trials? *Am J Hematol* 2011;86:318–21. doi:10.1002/ajh.21942.
- [5] Verde PE, Ohmann C. Combining randomized and non-randomized evidence in clinical research: a review of methods and applications. *Res Synth Methods* 2015;6:45–62. doi:10.1002/jrsm.1122.
- [6] Roisin Adams, Susanne Schmitz, Oliver FitzGerald, Cathal Walsh, Michael Barry. Does Model Choice in Mixed Treatment Comparisons Affect the Decision in Economic Evaluations? n.d. <https://www.ispor.org/news/articles/Mar-Apr2011/Model-Choice-in-Mixed-Treatment-Comparisons.asp> (accessed October 26, 2017).
- [7] Bilcke J, Beutels P. Reviewing the cost effectiveness of rotavirus vaccination: the importance of uncertainty in the choice of data sources. *PharmacoEconomics* 2009;27:281–97.
- [8] Lueza B, Mauguen A, Pignon J-P, Rivero-Arias O, Bonastre J, Group M-LC. Difference in Restricted Mean Survival Time for Cost-Effectiveness Analysis Using Individual Patient Data Meta-Analysis: Evidence from a Case Study. *PLOS ONE* 2016;11:e0150032. doi:10.1371/journal.pone.0150032.
- [9] Seferina SC, Ramaekers BLT, Boer M de, Dercksen MW, Berkmortel F van den, Kampen RJW van, et al. Cost and cost-effectiveness of adjuvant trastuzumab in the real world setting: A study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Oncotarget* 2017;8:79223–33. doi:10.18632/oncotarget.16985.
- [10] Khor S, Beca J, Krahn M, Hodgson D, Lee L, Crump M, et al. Real world costs and cost-effectiveness of Rituximab for diffuse large B-cell lymphoma patients: a population-based analysis. *BMC Cancer* 2014;14:586. doi:10.1186/1471-2407-14-586.
- [11] Garrison LP, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2007;10:326–35. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00186.x.
- [12] HAS. Les comparaisons indirectes méthodes et validité n.d. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/rapport_de_synthese_-_comparaisons_indirectes_methodes_et_validite_-_juillet_2009.pdf.

- [13] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ, et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study. *BMJ* 2011;343:d4909. doi:10.1136/bmj.d4909.
- [14] Song F, Altman DG, Glenny A-M, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003;326:472. doi:10.1136/bmj.326.7387.472.
- [15] INCa. Cancer du rein. n.d. <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rein/Anatomie-du-rein> (accessed October 23, 2017).
- [16] Charles,T, Lindner, V, Matau, A, Roy, C, Lang,H. *Cancer du rein. Urologie* 2010.
- [17] Patard J-J, Pignot G, Escudier B, Eisen T, Bex A, Sternberg C, et al. ICUD-EAU International Consultation on Kidney Cancer 2010: treatment of metastatic disease. *Eur Urol* 2011;60:684–90. doi:10.1016/j.eururo.2011.06.017.
- [18] Pracht M, Berthold D. Successes and limitations of targeted therapies in renal cell carcinoma. *Prog Tumor Res* 2014;41:98–112. doi:10.1159/000355906.
- [19] Levy A, Menard J, Albiges L, Loriot Y, Di Palma M, Fizazi K, et al. Second line treatment of metastatic renal cell carcinoma: The Institut Gustave Roussy experience with targeted therapies in 251 consecutive patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2013;49:1898–904. doi:10.1016/j.ejca.2013.02.003.
- [20] Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:865–75. doi:10.1056/NEJM199609193351207.
- [21] Koneru R, Hotte SJ. Role of cytokine therapy for renal cell carcinoma in the era of targeted agents. *Curr Oncol* 2009;16:S40–4.
- [22] Wahlgren T, Harmenberg U, Sandström P, Lundstam S, Kowalski J, Jakobsson M, et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000–2008). *Br J Cancer* 2013;108:1541–9. doi:10.1038/bjc.2013.119.
- [23] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27:3584–90. doi:10.1200/JCO.2008.20.1293.
- [24] 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* 2010;28:1061–8. doi:10.1200/JCO.2009.23.9764.
- [25] Noize P, Grelaud A, Bay J-O, Chevreau C, Gross-Goupil M, Culine S, et al. Real-life patterns of use, safety and effectiveness of sunitinib in first-line therapy of metastatic renal cell carcinoma: the SANTORIN cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017. doi:10.1002/pds.4228.
- [26] Cecere SC, Rossetti S, Cavaliere C, Della Pepa C, Di Napoli M, Crispo A, et al. Pazopanib in Metastatic Renal Cancer: A “Real-World” Experience at National Cancer Institute “Fondazione G. Pascale.” *Front Pharmacol* 2016;7. doi:10.3389/fphar.2016.00287.
- [27] Harrison MR, George DJ, Walker MS, Chen C, Korytowsky B, Kirkendall DT, et al. “Real world” treatment of metastatic renal cell carcinoma in a joint community-academic cohort: progression-free survival over three lines of therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11:441–50. doi:10.1016/j.clgc.2013.05.002.
- [28] Choueiri TK, Duh MS, Clement J, Brick AJ, Rogers MJ, Kwabi C, et al. Angiogenesis inhibitor therapies for metastatic renal cell carcinoma: effectiveness, safety and treatment

- patterns in clinical practice-based on medical chart review. *BJU Int* 2010;105:1247–54. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08972.x.
- [29] Maroun R, Fleury L, Nachbaur G, Maunoury F, Vanhille J-L, Durand-Zaleski I. Real-world costs and outcomes in metastatic renal cell carcinoma patients treated with targeted therapies: a cohort study from the French health insurance database. *Curr Med Res Opin* 2017;33:1755–62. doi:10.1080/03007995.2017.1360850.
- [30] 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* 2007;356:115–24. doi:10.1056/NEJMoa065044.
- [31] Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722–31. doi:10.1056/NEJMoa1303989.
- [32] Maroun,R, Mitrofan, L, Benjamin,L, Nachbaur,G, Le Jeune, P, Maunoury,F, et al. Patterns of Care and Real Life Progression Free Survival in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Retrospective Analysis of QuintilesIMS RWD Oncology Cross-Sectional Survey Data from 2005 to 2015. Submitted n.d.
- [33] Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2013;49:1287–96. doi:10.1016/j.ejca.2012.12.010.
- [34] Bensalah K, Albiges L, Bernhard J-C, Bigot P, Bodin T, Boissier R, et al. [CCAFU french national guidelines 2016-2018 on renal cancer]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* 2016;27 Suppl 1:S27–51. doi:10.1016/S1166-7087(16)30702-3.
- [35] Jacobs JM, Pensak NA, Sporn NJ, MacDonald JJ, Lennes IT, Safren SA, et al. Treatment Satisfaction and Adherence to Oral Chemotherapy in Patients With Cancer. *J Oncol Pract* 2017;13:e474–85. doi:10.1200/JOP.2016.019729.
- [36] Shafrin J, Sullivan J, Chou JW, Neely MN, Doan JF, Maclean JR. The effect of medication nonadherence on progression-free survival among patients with renal cell carcinoma. *Cancer Manag Res* 2017;9:731–9. doi:10.2147/CMAR.S148199.
- [37] Maclean JR, Pfister M, Zhou Z, Roy A, Tuomari VA, Heifets M. Quantifying the impact of nonadherence patterns on exposure to oral immunosuppressants. *Ther Clin Risk Manag* 2011;7:149–56. doi:10.2147/TCRM.S16870.
- [38] Renal cell carcinoma first-line metastatic pazopanib manufacturer submission submission2.pdf n.d. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta215/documents/renal-cell-carcinoma-first-line-metastatic-pazopanib-manufacturer-submission-submission2> (accessed October 3, 2017).
- [39] NICE Decision Support Unit. Technical support document 19: partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review. n.d.
- [40] Minacori R, Bonastre J, Lueza B, Marguet S, Levy P. How to Model Survival In Cost-Effectiveness Analysis? Differences Between Markov and Partitioned Survival Analysis Models. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2015;18:A704. doi:10.1016/j.jval.2015.09.2639.
- [41] Amdahl J, Diaz J, Sharma A, Park J, Chandiwana D, Delea TE. Cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib for metastatic renal cell carcinoma in the United Kingdom. *PLoS One* 2017;12:e0175920. doi:10.1371/journal.pone.0175920.

- [42] Capri S, Porta C, Delea TE. Cost-effectiveness of Pazopanib Versus Sunitinib as First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma from an Italian National Health Service Perspective. *Clin Ther* 2017;39:567–580.e2. doi:10.1016/j.clinthera.2017.01.017.
- [43] Amdahl J, Diaz J, Park J, Nakhaipour HR, Delea TE. Cost-effectiveness of pazopanib compared with sunitinib in metastatic renal cell carcinoma in Canada. *Curr Oncol Tor Ont* 2016;23:e340-354. doi:10.3747/co.23.2244.
- [44] Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl* 2010;14:1–184, iii–iv. doi:10.3310/hta14020.
- [45] Benedict A, Figlin RA, Sandström P, Harmenberg U, Ullén A, Charbonneau C, et al. Economic evaluation of new targeted therapies for the first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int* 2011;108:665–72. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09957.x.
- [46] Calvo Aller E, Maroto P, Kreif N, González Larriba JL, López-Brea M, Castellano D, et al. Cost-effectiveness evaluation of sunitinib as first-line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma in Spain. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex* 2011;13:869–77. doi:10.1007/s12094-011-0748-0.
- [47] Chabot I, Rocchi A. How do cost-effectiveness analyses inform reimbursement decisions for oncology medicines in Canada? The example of sunitinib for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2010;13:837–45. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00738.x.
- [48] Remák E, Charbonneau C, Négrier S, Kim ST, Motzer RJ. Economic evaluation of sunitinib malate for the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26:3995–4000. doi:10.1200/JCO.2007.13.2662.
- [49] HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS n.d. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf (accessed October 3, 2017).
- [50] Quinet, Emile. Évaluation socioéconomique des investissements publics n.d. http://www.strategie.gouv.fr/sites/strategie.gouv.fr/files/atoms/files/cgsp_evaluation_socioeconomique_29072014.pdf (accessed October 3, 2017).
- [51] Résumé des Caractéristiques du Produit de Sunitinib n.d. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006071911567/anx_11567_fr.pdf (accessed October 3, 2017).
- [52] Résumé des Caractéristiques du Produit de Pazopanib n.d. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf (accessed October 3, 2017).
- [53] Renal cell carcinoma first-line metastatic pazopanib manufacturer submission systematic-review2.pdf n.d. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta215/documents/renal-cell-carcinoma-first-line-metastatic-pazopanib-manufacturer-submission-systematic-review2> (accessed October 3, 2017).
- [54] Renal cell carcinoma first-line metastatic pazopanib manufacturer submission addendum3.pdf n.d. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta215/documents/renal-cell->

carcinoma-first-line-metastatic-pazopanib-manufacturer-submission-addendum3
(accessed October 3, 2017).

- [55] Diaby V, Adunlin G, Montero AJ. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial. *Pharmacoeconomics* 2014;32:101–8. doi:10.1007/s40273-013-0123-9.
- [56] Williams C, Lewsey JD, Briggs AH, Mackay DF. Cost-effectiveness Analysis in R Using a Multi-state Modeling Survival Analysis Framework: A Tutorial. *Med Decis Making* 2017;37:340–52. doi:10.1177/0272989X16651869.
- [57] Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 2012;12:9. doi:10.1186/1471-2288-12-9.
- [58] Grant S, Chen YQ, May S. Performance of Goodness-of-Fit Tests for the Cox Proportional Hazards Model with Time-Varying Covariates. *Lifetime Data Anal* 2014;20:355–68. doi:10.1007/s10985-013-9277-1.
- [59] Nicholas R. Latimer. Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials—Extrapolation with Patient-Level Data: Inconsistencies, Limitations, and a Practical Guide. *Med Decis Making* 2013;33:743–54. doi:10.1177/0272989X12472398.
- [60] Tivozanib for treating renal cell carcinoma [ID591] | Guidance and guidelines | NICE n.d. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10123> (accessed October 24, 2017).
- [61] HAS. Avis d'efficience Mekinist n.d. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/mekinist_-_avis_defficience.pdf (accessed October 4, 2017).
- [62] Consumer Prices n.d. <https://stats.oecd.org/index.aspx?queryid=221> (accessed October 4, 2017).
- [63] BdM_IT : Recherche par code n.d. http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI (accessed October 4, 2017).
- [64] HAS. Avis d'efficience de nivolumab n.d. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/opdivo_rein_-_avis_defficience_m.pdf (accessed October 4, 2017).
- [65] Cornic L, Borget I, Cawston H, Mahieu N. ECONOMIC EVALUATION OF DRUG WASTAGE IMPACT ON HEALTHCARE EXPENDITURES IN FRENCH HOSPITALS n.d.
- [66] HERPIN C, SLIMANO F, LEMARE F, DESMARIS R. EVALUATION DE LA PERTE FINANCIERE INHERENTE A LA NON-UTILISATION DES RELIQUATS D'UN PRODUIT ONEREUX : EXEMPLE DE TRASTUZUMAB-EMTANSINE n.d.
- [67] Cour des Comptes. La Sécurité Sociale: Rapport 2012 sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale n.d. <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/124000500.pdf> (accessed October 4, 2017).
- [68] Maroun R, Maunoury F, Benjamin L, Nachbaur G, Durand-Zaleski I. In-Hospital Economic Burden of Metastatic Renal Cell Carcinoma in France in the Era of Targeted Therapies: Analysis of the French National Hospital Database from 2008 to 2013. *PloS One* 2016;11:e0162864. doi:10.1371/journal.pone.0162864.

- [69] Meyer N, Hao Y, Song X, Shi N, Johnson W, Willemann Rogerio J, et al. Healthcare Resource Use and Expenditures among Metastatic Breast Cancer Patients Treated with HER2-Targeted Agents. *Int J Breast Cancer* 2014;2014:475171. doi:10.1155/2014/475171.
- [70] Stokes ME, Muehlenbein CE, Marciniak MD, Faries DE, Motabar S, Gillespie TW, et al. Neutropenia-related costs in patients treated with first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *J Manag Care Pharm JMCP* 2009;15:669–82. doi:10.18553/jmcp.2009.15.8.669.
- [71] Duh MS, Dial E, Choueiri TK, Fournier A-A, Antras L, Rodermund D, et al. Cost implications of IV versus oral anti-angiogenesis therapies in patients with advanced renal cell carcinoma: retrospective claims database analysis. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2081–90. doi:10.1185/03007990903084800.
- [72] Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1091–6. doi:10.1185/03007991003712258.
- [73] De Groot S, Blommestein HM, Redekop WK, Sleijfer S, Kiemeny L a. LM, Oosterwijk E, et al. Potential health gains for patients with metastatic renal cell carcinoma in daily clinical practice: A real-world cost-effectiveness analysis of sequential first- and second-line treatments. *PloS One* 2017;12:e0177364. doi:10.1371/journal.pone.0177364.
- [74] Geynisman DM, Hu JC, Liu L, Tina Shih Y-C. Treatment patterns and costs for metastatic renal cell carcinoma patients with private insurance in the United States. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13:e93-100. doi:10.1016/j.clgc.2014.08.013.
- [75] Harrison MR, Hirsch BR, George DJ, Walker MS, Chen C, Korytowsky B, et al. Real-world outcomes in metastatic renal cell carcinoma: insights from a Joint Community-Academic Registry. *J Oncol Pract* 2014;10:e63-72. doi:10.1200/JOP.2013.001180.
- [76] van Kampen RJW, Ramaekers BLT, Lobbezoo DJA, de Boer M, Dercksen MW, van den Berkmoortel F, et al. Real-world and trial-based cost-effectiveness analysis of bevacizumab in HER2-negative metastatic breast cancer patients: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2017;79:238–46. doi:10.1016/j.ejca.2017.01.027.
- [77] Guyot P, Ades AE, Beasley M, Lueza B, Pignon J-P, Welton NJ. Extrapolation of Survival Curves from Cancer Trials Using External Information. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak* 2017;37:353–66. doi:10.1177/0272989X16670604.
- [78] Jonasch E, Signorovitch JE, Lin PL, Liu Z, Culver K, Pal SK, et al. Treatment patterns in metastatic renal cell carcinoma: a retrospective review of medical records from US community oncology practices. *Curr Med Res Opin* 2014;30:2041–50. doi:10.1185/03007995.2014.938730.
- [79] INCa. Le prix des médicaments anticancéreux. n.d. <http://media.onco-npdc.fr/27573.pdf> (accessed October 4, 2017).
- [80] Choueiri TK, McDermott D, Sheng Duh M, Sarda SP, Neary MP, Oh WK. Costs associated with angiogenesis inhibitor therapies for metastatic renal cell carcinoma in clinical practice: results from a medical chart review study. *Urol Oncol* 2012;30:848–55. doi:10.1016/j.urolonc.2010.07.009.
- [81] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirect comparisons of therapeutic interventions. *GMS Health Technol Assess* 2009;5:Doc09. doi:10.3205/hta000071.

- [82] Saramago P, Sutton AJ, Cooper NJ, Manca A. Mixed treatment comparisons using aggregate and individual participant level data. *Stat Med* 2012;31:3516–36. doi:10.1002/sim.5442.
- [83] Delea TE, Amdahl J, Diaz J, Nakhaipour HR, Hackshaw MD. Cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib for renal cancer in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:46–54, 54a-b. doi:10.18553/jmcp.2015.21.1.46.
- [84] BRAS P-L, LOTH A. Rapport sur la gouvernance et l'utilisation des données de santé. Paris: La documentation française; 2013.
- [85] Décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé ». 2016.
- [86] Farrington E, Saunders A, Heron L, Dunlop W. FP/FORM Versus FP/SAL Within Clinical Practice: An Updated Budget Impact Analysis in Asthma. *Adv Ther* 2016;33:794–806. doi:10.1007/s12325-016-0317-6.
- [87] Value of Information Analysis for Research Decisions: Emerging Good Practices n.d. <https://www.ispor.org/TaskForces/Value-of-Information-Analysis-for-Research-Decisions.asp> (accessed November 16, 2017).
- [88] Minelli C, Baio G. Value of Information: A Tool to Improve Research Prioritization and Reduce Waste. *PLOS Med* 2015;12:e1001882. doi:10.1371/journal.pmed.1001882.
- [89] Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2006;24:16–24. doi:10.1200/JCO.2005.02.2574.
- [90] ameli.fr - Sniiram n.d. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sniiram/structure-du-sniiram.php> (accessed October 23, 2017).
- [91] La source du DCIR — ameli.fr - Wiki SNIIRAM n.d. http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/wiki-sniiram/index.php/La_source_du_DCIR (accessed October 23, 2017).
- [92] Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne* 2015;36:411–7. doi:10.1016/j.revmed.2014.11.009.
- [93] Tuppin P, Samson S, Fagot-Campagna A, Woimant F. Care pathways and healthcare use of stroke survivors six months after admission to an acute-care hospital in France in 2012. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172:295–306. doi:10.1016/j.neurol.2016.01.398.
- [94] theses.fr – Laure Benjamin , Rôle de la tarification de l'activité des établissements de santé dans l'accès des patients aux traitements anticancéreux oraux : exemple du cancer du sein métastatique HER2+ n.d. <http://www.theses.fr/2012PA05S011> (accessed October 23, 2017).
- [95] ATIH. Guide méthodologique de production des informations relatives à l'activité médicale et à sa facturation en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie. 2017. http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3080/guide_mco_2017_vp_2.pdf (accessed October 23, 2017).
- [96] Ministère des affaires sociales et de la santé. Manuels des groupes homogènes de malades. Volume 1 Présentation et annexes générales 2015.

http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2708/volume_1.pdf (accessed October 23, 2017).

[97] La tarification à l'activité - ppt video online télécharger n.d. <http://slideplayer.fr/slide/1148291/> (accessed October 23, 2017).

[98] Présentation | Publication ATIH n.d. <http://www.atih.sante.fr/mco/presentation> (accessed October 23, 2017).

Titre : Analyse comparative coût et efficacité des traitements du cancer du rein métastatique : analyse à partir des données de vie réelle et des données d'essais

Mots clés : Oncologie, coût-efficacité, vie réelle, comparaison indirecte

Résumé : Les thérapies ciblées ont permis d'augmenter la survie des patients souffrant de cancers et d'améliorer leur qualité de vie, avec un coût de traitement plus élevé que pour les chimiothérapies conventionnelles. L'Évaluation Médico-Économique (EME) repose le plus souvent sur des modèles mathématiques qui nécessitent l'utilisation de données cliniques, économiques et de qualité de vie. De manière générale, l'EME utilise des données collectées dans les essais cliniques, la littérature et à dire d'experts. Cependant, il est de plus en plus difficile de disposer d'un essai comparant le traitement A au traitement B (comparaison directe (CD)). De ce fait, les EME utilisent de plus en plus des données issues de comparaisons indirectes (CI). Par ailleurs, les différences entre la population des essais et celle traitée en vie réelle, peuvent rendre difficile l'extrapolation des résultats des essais à la population traitée en vie réelle. Les modèles médico-économiques sont sensibles aux paramètres utilisés ainsi qu'aux méthodes employées pour les estimer. Ainsi, l'efficacité en vie réelle peut différer de l'efficacité estimée à partir des données d'essais. De même, l'utilisation de données issues de CI vs celle issues de CD peut avoir un impact sur les résultats d'efficacité. Cette thèse avait pour objectif d'évaluer l'impact des différentes sources de données (CD, CI et données collectées en vie réelle) sur les résultats d'efficacité. Et ce, à travers une étude de cas qui est l'EME de pazopanib vs sunitinib dans le traitement de 1^{re} ligne du Cancer du Rein Métastatique (CRM). Pour répondre aux objectifs de la thèse, nous avons utilisé un modèle partitionné de survie et avons analysé les résultats issus de trois *scenarii* différents, scénario : CD, CI, et vie réelle. Pour dériver les paramètres du modèle, nous avons réalisé trois analyses rétrospectives de bases de données. Pour les *scenarii* basés sur les données de CD et données de CI, les coûts étaient collectés à partir de sources de données multiples (PMSI, Oncology Analyzer et la littérature) et les données d'efficacité étaient collectées respectivement à partir d'un essai clinique et d'une CI comparant pazopanib à sunitinib.

Pour le scénario vie réelle les coûts et les données de survie étaient collectées à partir du DCIR. Les données d'utilité utilisées étaient identiques pour les trois *scenarii*. Les résultats du scénario CD montrent que pazopanib est plus efficace et moins coûteux que sunitinib. En revanche, les résultats des *scenarii* CI et vie réelle montrent que pazopanib était plus efficace et plus coûteux que sunitinib. Bien que les résultats de ces deux derniers *scenarii* aboutissent à la même conclusion, il y a une grande variabilité sur le Ratio Différentiel Coût Résultat (RDCR) pouvant aboutir, selon la disposition à payer, à des décisions différentes. Les analyses de sensibilité montrent que les résultats étaient sensibles aux données d'utilité mais également aux données de coûts utilisées. La thèse met en évidence une grande disparité des résultats du fait des données disponibles pour mesurer l'efficacité en vie réelle ou à partir des essais (CD, CI). Nous constatons qu'une faible variation de l'estimation des données de survie a un impact important sur les données d'efficacité. Par ailleurs, afin de réduire l'incertitude autour des résultats d'efficacité, des travaux préliminaires relatifs à l'harmonisation des méthodes pour estimer les données de coûts à partir du DCIR doivent être réalisés. Pour finir, quel que soit le scénario étudié, nous avons constaté une grande incertitude autour des paramètres utilisés et en conséquence autour des résultats d'efficacité. Il serait donc important de modéliser la valeur de l'information afin de déterminer les études à mettre en place pour réduire l'incertitude autour des résultats d'efficacité.

Title : Comparative analysis of costs and efficacy of treatments in metastatic renal cell carcinoma: trial based and real life based analyses

Keywords : Oncology, cost-effectiveness, real life, indirect comparisons

Abstract: Targeted therapies have improved the survival of patients suffering from cancer. However, due to the introduction of new targeted therapies, treatment costs have rapidly increased. In this context, Economic Evaluation (EE) proposes a set of tools in healthcare decision making. EE is usually based on decision modeling that requires a set of clinical, economical and quality of life data. These data are often collected in randomized controlled clinical trials also called Direct Comparisons (DC), in the literature and on the basis of experts' opinions. Yet, it is not always possible to conduct a clinical trial that directly compares treatment A to treatment B. Therefore, the use in EE of Indirect Comparisons (IC) is increasing. Differences in patients' characteristics between the population in the trial and the one treated in practice, makes it difficult to extrapolate the results of clinical trials to the population treated in real life. Moreover, analytic decision models are often sensitive to clinical, quality of life and costing parameters. Hence, real life cost-effectiveness may differ from the cost-effectiveness based on clinical trials data. In addition, the use of indirect comparisons in decision analytic modeling may yield different results from the use of data collected in head to head trials. The objective of this thesis was to evaluate the impact of using different data sources (DC, IC and real life data) on the results of a decision analytic model. To attain our objectives, the effectiveness of pazopanib versus sunitinib in first line treatment of patients with metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) was used as a case study. To evaluate the impact of different data sources on the cost-effectiveness results, we used a partitioned survival model and compared the results of three different scenarios: direct comparison, indirect comparison and real life.

In order to derive the parameters used in the model, we conducted three retrospective database analyses. For DC and IC scenarios, costs were collected using multiple data sources (PMSI, Oncology Analyzer and the literature) and clinical data were collected respectively in a clinical trial and from an indirect comparison comparing pazopanib to sunitinib. Costs and survival data used in the real life scenario were collected in the DCIR. Similar utility values were used for the three scenarios. In the DC scenario, pazopanib was found to be more effective and less costly than sunitinib. However, for both IC and real life scenarios, pazopanib was found to be more effective and costlier than sunitinib. Even though both scenarios found pazopanib more effective and costlier than sunitinib, there is an important variability on the Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) that may lead to different decisions according to the willingness to pay. Sensitivity analyses showed that the results were sensitive to utility and cost data. This thesis highlighted the disparity of the cost-effectiveness results based on clinical trial data (CD and IC) and those estimated using real life data. We observed that a small variation in survival data estimates has a significant impact on the cost-effectiveness results. In order to reduce uncertainty around real life cost-effectiveness, a preliminary work on harmonizing the methods used to estimate cost data from the DCIR must be performed. Furthermore, no matter the scenario studied, we observed a great uncertainty regarding the cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib in first line treatment of mRCC patients. Hence the importance of modeling the value of information to identify the studies that should be implemented in order to reduce the uncertainty around the cost-effectiveness results.