



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Mekinist[®] (trametinib) en association au
Tafinlar[®] (dabrafenib)

Laboratoire Novartis

Date de validation par la CEESP : 22 mars 2016

Sommaire

Liste des abréviations	5
1. Avis de la CEESP	6
1.1 Objectif et contexte de l'étude	6
1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS ..	6
1.2.1 Objectifs.....	6
1.2.2 Analyse coût-efficacité.....	6
1.2.3 Analyse d'impact budgétaire	7
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience.....	7
1.4 Données complémentaires.....	9
2. Synthèse de l'analyse critique	10
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	11
3.1 Objet de la demande	11
3.2 Produit et indication concernés par la demande	11
3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	13
3.4 Historique du remboursement	13
3.5 Documents support de l'analyse critique	13
4. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique	14
4.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée.....	14
4.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs.....	14
4.1.2 Analyse critique de l'objectif	14
4.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique	14
4.2.1 Les choix structurants tels que présentées par les auteurs	14
4.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants.....	16
4.3 La modélisation	17
4.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs	17
4.3.2 Analyse critique concernant la modélisation	30
4.4 Mesure et valorisation des états de santé.....	33
4.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs	33
4.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé	38
4.5 Mesure et valorisation des coûts.....	40
4.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs	40
4.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts.....	46
4.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité	48
4.6.1 Présentation par les auteurs.....	48
4.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité	58
4.7 Commentaires généraux	61
5. Annexe 3 – Echange avec l'industriel	62
Bibliographie	74

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Tableau de synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique	10
Tableau 2. Caractéristiques de la population simulée.....	17
Tableau 3. Essais identifiés par la revue de la littérature	22
Tableau 4. Estimations des HRs de survie sans progression vs vemurafenib issues de la méta-analyse en réseau	25
Tableau 5. Estimations des HRs de survie globale vs vemurafenib issues de la méta-analyse	26
Tableau 6. Estimations des HRs de survie globale vs vemurafenib	28
Tableau 7. Résumé des sources et méthodes utilisées pour estimer et extrapoler les données de survie	29
Tableau 8. Variation moyenne du score d'utilité de chaque traitement par rapport aux score d'utilité du vemurafenib en pré et post progression	35
Tableau 9. Score d'utilité moyen	36
Tableau 10. Décréments d'utilité moyen introduits dans le modèle	37
Tableau 11. QALY et années de vie sur un horizon temporel de 20 ans (résultats actualisés à 4%)	38
Tableau 12. Posologies et durée des cycles	40
Tableau 13. Coûts d'acquisition des traitements	41
Tableau 14. Coûts des événements indésirables de grade 3 et plus	45
Tableau 15. Coûts par postes de consommation de soins sur l'horizon temporel, actualisés à 4%, sans effet de classe.....	46
Tableau 16. Résultats de l'analyse de référence	48
Tableau 17. Analyse de sensibilité sur les prix de l'association dabrafenib-trametinib	51
Tableau 18. Variabilité des paramètres testée en analyse de sensibilité déterministe	53
Tableau 19. Variations des risques relatifs de survie globale vs vemurafenib ayant un impact important sur les résultats.....	54

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Structure du modèle	18
Figure 2. Réseau de la méta-analyse pour estimer les HRs de survie sans progression	25
Figure 3. Réseau de la méta-analyse pour estimer les HRs de survie globale	26
Figure 4. Survie sans progression estimée pour l'ensemble des comparateurs du modèle.....	27
Figure 5. Survie globale estimée pour l'ensemble des comparateurs du modèle.....	29
Figure 6. Réseau de la méta-analyse pour estimer les scores d'utilité dans le stade pré-progression.	34
Figure 7. Réseau de la méta-analyse pour estimer les scores d'utilité dans le stade post-progression	35
Figure 8. Nuage de points dans le plan coût-efficacité (Source : Industriel, Réponses aux questions techniques, Janvier 2016).....	56
Figure 9. Courbe d'acceptabilité multi-options	57
Figure 10. Courbe d'acceptabilité multi-options pour un prix de dabrafenib-trametinib diminué de 26%	57

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ASMR : Amélioration du service médical rendu

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

CCAM : Classification commune des actes médicaux

CEAC : *Cost effectiveness acceptability curve*

CEESP : Commission évaluation économique et de santé publique

CEPS : Comité économique des produits de santé

CT : Commission de la transparence

EI : Evénement indésirable

EMA : *European medicines agency*

ENC-MCO : Echelle nationale des coûts à méthodologie commune pour les séjours hospitaliers en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie

EQ-5D : *EuroQol five-dimensionnal*

GHM : Groupe homogène de malades

HAS : Haute Autorité de Santé

HR : Hazard ratio

HT : Hors taxe

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

PFHT : Prix Fabricant Hors Taxes

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

PPTTC : Prix public toutes taxes comprises

QALY : *Quality Adjusted Life Year*

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RDCR : Ratio différentiel coût-résultat

SEESP : Service d'évaluation économique et de santé publique

SMR : Service médical rendu

TTC : Toutes taxes comprises

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'examen de l'évaluation économique relative à trametinib (Mekinist®) associé au dabrafenib (Tafinlar®) s'inscrit dans le cadre du décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012.

Cette évaluation soutient une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics. Le trametinib est indiqué en association au dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteurs d'une mutation BRAF V600.

Dans cette indication, l'industriel revendique un SMR important et une ASMR II par rapport aux inhibiteurs anti-BRAF utilisés en monothérapie, dabrafenib et vemurafenib.

Le chiffre d'affaires prévisionnel TTC la 2^{ème} année pleine de commercialisation du trametinib est attendu être supérieur à 20 millions d'euros PPTTC.

1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

1.2.1 Objectifs

Au regard des éléments fournis, l'objectif de l'évaluation est d'évaluer l'efficacité de l'association dabrafenib-trametinib en 1^{ère} ligne dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique, porteurs d'une mutation BRAF V600. Ainsi, l'évaluation est réalisée dans une indication plus restreinte que celle obtenue dans le cadre de l'AMM et pour laquelle une ASMR II est revendiquée.

L'efficacité de dabrafenib-trametinib n'est pas renseignée et donc pas démontrée chez les patients en 2^{ème} ligne de traitement. Cet élément est à prendre compte dans la négociation prix-volume menée avec l'industriel.

1.2.2 Analyse coût-efficacité

En 1^{ère} ligne de traitement, la méthode sur laquelle repose l'évaluation médico-économique du trametinib associé au dabrafenib est acceptable bien qu'elle soulève des réserves importantes qui augmentent fortement l'incertitude sur les résultats.

Ces réserves portent sur :

- L'insuffisance des données de survie globale pour les inhibiteurs de MEK et les immunothérapies anti-PD1 ;
- Le manque de fiabilité des données sur les anti-PD1 du fait d'avoir utilisé, pour estimer les effets traitements, une hypothèse non validée sur l'interaction entre le statut mutationnel BRAF et l'effet traitement des anti-PD1, et de l'absence d'analyse de sensibilité testant l'impact de cette hypothèse sur les résultats du modèle.
Cette hypothèse amène en effet : i) à n'inclure dans la méta-analyse que les patients BRAF muté des essais sur les anti-PD1, ii) à ne plus conserver les bénéfices de la randomisation de ces essais et iii) à exclure le seul essai pour lequel des données de survie globale sont disponibles sur nivolumab ;
- Le manque de fiabilité des estimations des scores d'utilité obtenues par la méta-analyse, compte tenu du peu de données disponibles.

L'ensemble des réserves est détaillé dans l'annexe de l'avis.

1.2.3 Analyse d'impact budgétaire

Le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

► Contexte général de l'évaluation et portée de la conclusion

La prise en charge des patients atteints d'un mélanome avancé connaît actuellement des innovations avec l'arrivée concomitante sur le marché de nouvelles options thérapeutiques : les immunothérapies anti-PD1, les thérapies ciblées anti-MEK associées aux anti-BRAF et les associations à venir des immunothérapies et des thérapies ciblées.

En termes d'évaluation de l'efficience pour chaque produit dans la stratégie thérapeutique, ce contexte pose des difficultés liées à la disponibilité des données cliniques et des données de coût sur les comparateurs. Cependant, **la CEESP rappelle l'importance de prendre en compte tous les comparateurs pertinents pour que les résultats de l'évaluation puissent s'interpréter en termes d'efficience du produit dans la stratégie thérapeutique.**

Plusieurs produits innovants (anti-PD1 et associations de thérapies ciblées) sont en cours d'évaluation médico-économique dans cette indication. Ces évaluations étant difficilement comparables (notamment en termes de population d'analyse, de méthode d'estimation des courbes de survie, de résultats de santé et de coûts), **la CEESP souligne l'importance qu'il y a à entreprendre dans un délai court une évaluation globale afin de positionner les produits les uns par rapport aux autres en termes d'efficience dans la prise en charge**, y compris les produits n'ayant pas fait l'objet d'une analyse d'efficience en raison d'une introduction sur le marché antérieure à l'application du décret 2012-1116. Par ailleurs, compte tenu de l'arrivée séquentielle et rapprochée des nouveaux traitements indiqués dans le mélanome avancé, **la CEESP souhaite insister sur l'insuffisance des données de survie**, tant en termes de recul clinique que de comparateurs, ce qui a pour conséquences :

- **de générer une incertitude élevée sur les résultats des modèles d'efficience rapportés pour ces nouvelles thérapies ;**
- **de poser des hypothèses fortes pour estimer les effets traitements relatifs des comparateurs pris en compte ; l'impact de ces hypothèses devant alors être testé pour que l'incertitude liée aux données de survie puisse être quantifiée.**

Concernant les points de vigilance mentionnés ci-dessus, la CEESP indique que dans la présente évaluation :

- tous les comparateurs sont pris en compte ;
- une incertitude importante existe du fait des choix réalisés pour estimer les paramètres de survie des anti-PD1. L'impact de ces choix sur les résultats du modèle n'a pas pu être quantifié en l'absence d'analyse de sensibilité.

Enfin la CEESP souligne la qualité de l'échange technique qui a permis d'améliorer de façon très significative l'évaluation médico-économique proposée.

► Conclusion relative à l'évaluation soumise pour les patients ayant un mélanome avancé avec une mutation BRAF pris en charge en 1^{ère} ligne de traitement

Dans l'analyse de référence, avec un horizon temporel de 20 ans et au prix revendiqué par l'industriel de ████████ € PPTTC pour l'association dabrafenib-trametinib, quatre des traitements comparés sont sur la frontière d'efficience : la dacarbazine, le nivolumab, l'association nivolumab-

ipilimumab et l'association dabrafenib-trametinib. Le RDCR de l'association dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab est extrêmement élevé (1 437 359 € par QALY).

Ce résultat est très incertain en raison de l'insuffisance des données d'efficacité sur le critère de mortalité. Les risques relatifs de survie globale vs vemurafenib de la plupart des traitements ont un impact majeur sur les résultats de l'évaluation. La frontière d'efficacité peut être modifiée avec l'exclusion de l'association dabrafenib-trametinib. Dans tous les cas, même lorsque la frontière d'efficacité n'est pas modifiée, l'impact sur les RDCR est important avec des variations allant de -60% à +92%.

En plus de l'incertitude générée par les données de survie globale insuffisamment robustes, les analyses de sensibilité déterministes montrent que d'autres paramètres influencent le RDCR de l'association dabrafenib-trametinib : les données d'efficacité sur le critère de survie sans progression et les scores d'utilité appliqués à l'état pré-progression.

L'analyse de sensibilité probabiliste permet d'estimer l'incertitude globale générée par les données introduites dans le modèle en fonction de la valeur que la collectivité serait prête à dépenser pour un QALY supplémentaire. L'analyse de sensibilité probabiliste indique que :

- pour une propension à payer de moins de 75 000€ par QALY, la chimiothérapie est la stratégie qui maximise le bénéfice net avec une probabilité de 50% ;
- pour une propension à payer comprise entre 75 000€ et 1 million d'euro par QALY, ce sont les immunothérapies anti-PD1 avec une probabilité de 80% ;
- pour une propension à payer de 1 500 000€ par QALY, ce sont les associations de thérapies ciblées avec une probabilité de 40% (26% pour dabrafenib-trametinib) et les anti-PD1 avec une probabilité de 60%.

Enfin, les analyses en scénario sur le prix montrent que la variation du RDCR est plus que proportionnelle à celle du prix de l'association dabrafenib-trametinib :

- avec une baisse de 26%, soit un coût de [REDACTED] € TTC pour 30 jours de traitement (le coût actuel de dabrafenib en monothérapie étant de 7 076 € TTC), l'association ne maximise le bénéfice net que dans 46% des simulations et ce, à partir d'une disposition à payer très élevée (750 000€/QALY) ;
- avec une baisse de 50% (analyse SEESP), soit un coût de [REDACTED] € TTC pour 30 jours de traitement ([REDACTED]), le RDCR de dabrafenib-trametinib vs nivolumab est de 213 000€/QALY ;
- avec des baisses de 68% et 70% (analyse SEESP), soit respectivement un coût pour 30 jours de traitement de [REDACTED] € TTC et [REDACTED] € TTC, les RDCR de dabrafenib-trametinib vs nivolumab sont respectivement de 96 247€/QALY et 83 267€/QALY.

A titre informatif, dans un contexte où certaines pratiques de prise en charge s'orienteraient vers un usage exclusif des thérapies ciblées chez les patients BRAF muté en 1^{ère} ligne, la CEESP communique les résultats d'une analyse complémentaire excluant les anti-PD1. L'évaluation de l'efficacité aboutit alors à trois traitements sur la frontière d'efficacité : dacarbazine, dabrafenib (avec un RDCR vs dacarbazine de 114 356€/QALY) et dabrafenib-trametinib dont le RDCR vs dabrafenib est alors de 346 447€/QALY. Même en baissant de façon conséquente le prix de l'association, le RDCR vs dabrafenib reste très élevé : environ 230 000€/QALY pour une baisse de prix de 26% et environ 122 000€/QALY pour une baisse de prix de 50%.

En excluant uniquement l'association nivolumab-ipilimumab, le RDCR de dabrafenib-trametinib est de 537 571€/QALY vs nivolumab et l'association dabrafenib-trametinib n'a qu'une faible probabilité de maximiser le bénéfice net (37% à 50%) et ce uniquement à partir d'une disposition à payer très élevée de 577 500€/QALY.

En résumé, compte tenu du prix revendiqué et des données d'efficacité disponibles pour l'association dabrafenib-trametinib, en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients BRAF muté atteints d'un mélanome avancé (indication plus restreinte que celle pour laquelle Novartis revendique une ASMR II) :

- au-delà d'une disposition à payer de 75 000€/QALY, même aux prix ATU très élevés des anti-PD1, ces derniers maximisent le bénéfice net dans 80% des cas pour le traitement en 1^{ère} ligne des patients BRAF muté ;
- pour considérer l'association dabrafenib-trametinib comme efficiente, le décideur public doit être disposé à payer un montant de 1 500 000€/QALY. Même à ce niveau de disposition à payer extrêmement élevé, compte tenu de l'incertitude sur les données disponibles, le risque que l'association dabrafenib-trametinib ne maximise pas le bénéfice net est important (plus de 74%) ;
- les analyses sur les prix montrent qu'en baissant le prix de l'association de 26%, [REDACTED], ce risque reste élevé même pour une disposition à payer de plus de 750 000€/QALY ;
- dans un contexte où certaines pratiques de prise en charge en 1^{ère} ligne s'orienteraient préférentiellement vers l'association dabrafenib-trametinib, ce que l'analyse d'efficience ne permet pas de soutenir même aux prix élevés des anti-PD1 dans le cadre de leurs ATU, le RDCR de l'association serait de 122 000€/QALY par rapport au dabrafenib à condition que le prix de l'association soit équivalent à celui de dabrafenib en monothérapie.

En conclusion, compte tenu des données d'efficacité disponibles sur l'association, du prix revendiqué pour trametinib et du prix actuel de dabrafenib, l'analyse ne permet pas de soutenir que l'association dabrafenib-trametinib soit un choix efficient dans la prise en charge en 1^{ère} ligne, même en considérant les prix élevés des anti-PD1 (prix ATU). Un niveau d'efficience raisonnable ne pourra être atteint que par une négociation très significative de baisse de prix de l'association dabrafenib-trametinib, la négociation du seul prix de trametinib n'y suffisant pas.

1.4 Données complémentaires

Des données robustes concernant la survie globale des inhibiteurs BRAF associés aux inhibiteurs MEK, ainsi qu'aux immunothérapies en général, sont indispensables pour améliorer l'estimation de l'efficience de ce traitement.

Une analyse de l'efficience sur l'ensemble de la population, c'est-à-dire incluant les patients traités en 2^{ème} ligne après un anti-PD1 est attendue.

2. Synthèse de l'analyse critique

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

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

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

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

Tableau 1. Tableau de synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique

Libellé de la réserve sur l'étude présentée	-	+	++
Modélisation			
Faible robustesse des données issues de la méta-analyse en réseau au vu de l'insuffisance des données disponibles (suivi clinique et comparateurs), notamment des données de survie globale.		+	
Manque de fiabilité des données sur les anti-PD1 utilisées dans la méta-analyse (hypothèse non démontrée sur l'interaction du statut mutationnel BRAF avec l'effet traitement des anti-PD1 qui amène i) à inclure peu de patients et à ne plus conserver les bénéfices de la randomisation des essais sur les anti-PD1 et ii) à exclure l'essai sur nivolumab disposant de données de survie globale).		+	
Hypothèse insuffisamment justifiée sur la survie globale de nivolumab et nivolumab-ipilimumab utilisée dans le modèle.	-		
Absence de validation de l'hypothèse des HR proportionnels nécessaire à l'utilisation de l'approche statistique utilisée pour estimer les effets traitement de la méta-analyse.	-		
Mesure et valorisation des utilités et des coûts			
Manque de fiabilité des estimations des scores d'utilité obtenues par la méta-analyse en réseau compte tenu du peu de données disponibles.		+	
Manque de précision sur les sources de données utilisées pour estimer les scores d'utilité (choix conduisant à exclure ou inclure des essais non rapportés).	-		
Incertitude sur la bonne prise en compte de tous les EI (absence de désutilité liée aux EI).	-		
Méthode d'estimation des coûts de suivi associés aux états de santé pré et post progression.	-		
Présentation des résultats et analyses de sensibilité			
Interprétation et discussion insuffisante des résultats.	-		
Absence d'analyses en scénarios (données utilisées sur les anti-PD1, caractéristiques de la population française, durées de traitement, score d'utilité en post-progression).	-		
Validité des résultats du modèle insuffisamment discutée par rapport aux données de vie réelle (exemple : proportion de patients vivants à différents points de temps du modèle comparée à la proportion de patients vivants observées dans les mêmes laps de temps).	-		

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

L'évaluation économique du trametinib (Mekinist®) en association au dabrafenib (Tafinlar®) dans le traitement des patients adultes atteints mélanome non résecable ou métastatique porteurs d'une mutation BRAF V600 est déposée auprès de la CEESP par le laboratoire Novartis dans le cadre d'une inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande entre dans le cadre du décret du 2 octobre n°2012-116 :

- l'industriel revendique une ASMR II pour son indication ;
- le chiffre d'affaires annuel attendu a été estimé supérieur à 20 millions d'euros PPTTC après 2 années de commercialisation.

3.2 Produit et indication concernés par la demande

Le trametinib est une thérapie ciblée, inhibiteur de MEK, destinée à être utilisé conjointement à un inhibiteur de BRAF. Cette association donne la possibilité d'inhiber la voie des MAPK des cellules tumorales simultanément à deux niveaux. Dans les cellules de mélanome qui portent la mutation BRAF V600, l'association permet un double blocage de cette voie ce qui limite l'émergence de principaux phénomènes de résistance et par conséquent augmente les chances de réponse pour les patients.

► Indication concernée par la demande

L'étude économique porte sur l'indication du trametinib en association au dabrafenib pour le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteurs d'une mutation BRAF V600.

Le mélanome avancé est un cancer agressif qui engage rapidement le pronostic vital. La survie médiane des patients atteints de mélanome métastatique a été estimée à 6,2 mois avec les traitements historiques (chimiothérapie, interféron, interleukine 2) et à environ 11 à 13 mois avec l'apparition de nouveaux traitements dans les années 2010 : l'ipilimumab (immunothérapie) et le vemurafenib (inhibiteur de BRAF) (1, 2, 3)

La mortalité liée au mélanome métastatique reste élevée en dépit de l'amélioration de la détection de la maladie à un stade plus précoce. En 2012, 1 705 décès secondaires à un mélanome cutané ont été recensés en France (CépiDc-Inserm), et un peu plus de 11 000 nouveaux cas de mélanomes cutanés, tous stades confondus, ont été estimés (InVS/INCa, 2013) (4, 5).

► Stratégie thérapeutique

Les traitements, disponibles ou en développement, dans la prise en charge du mélanome avancé sont :

- Les chimiothérapies cytotoxiques : dacarbazine, fotémustine, témozolomide (hors AMM) ou paclitaxel.
- Les thérapies ciblées :
 - les inhibiteurs BRAF (vemurafenib, dabrafenib) s'adressant uniquement aux patients dont la tumeur présente la mutation V600 du gène BRAF (soit environ 50% des patients atteints de mélanome cutané) ;
 - les inhibiteurs de l'activation de MEK (trametinib et cobimetinib) s'adressant aux patients présentant la mutation BRAF V600, utilisés ou non en association à un inhibiteur BRAF ;
 - les inhibiteurs de KIT (imatinib, sunitinib), en développement.
- Les immunothérapies :

- la classe des anti-CTLA4 : ipilimumab ;
- la classe des anti-PD1 : pembrolizumab et nivolumab.

Selon l'avis de la HAS du 13 janvier 2016 sur nivolumab (Opdivo®) dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) (6), la prise en charge actuelle du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou non d'une mutation BRAF de la tumeur.

En l'absence de mutation BRAF et selon les recommandations de l'ESMO (7) et du NCCN (8), le nivolumab (Opdivo®) et le pembrolizumab (Keytruda®) sont l'option préférentielle pour la 1^{ère} ligne de traitement. En 2^{ème} ligne de traitement, l'ipilimumab (Yervoy®) représente une option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur l'efficacité des anti-CTLA4 (ipilimumab) après évolution sous anti-PD1.

En cas de mutation BRAF, le traitement comprend en premier lieu une thérapie ciblée par inhibiteurs de BRAF : le vemurafenib (Zelboraf®) ou le dabrafenib (Tafinlar®). La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue et notamment le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en 1^{ère} ligne. En 2^{ème} ligne de traitement, le nivolumab et le pembrolizumab sont recommandés. Enfin, les chimiothérapies classiques (dacarbazine, etc...) restent des alternatives en l'absence d'accès à un essai clinique ou aux nouvelles thérapies.

Les preuves cliniques disponibles sur trametinib en association à dabrafenib reposent sur trois essais comparatifs vs un anti-BRAF en monothérapie, l'essai de phase II BRAF113220 vs dabrafenib et les essais de phase III COMBI-d vs dabrafenib et COMBI-v vs vemurafenib.

► Place dans la stratégie thérapeutique

Le laboratoire Novartis considère trametinib en association à dabrafenib est une option thérapeutique dans la prise en charge du mélanome avancé chez les patients BRAF muté en 1^{ère} ligne de traitement.

Le trametinib et le dabrafenib s'administrent par voie orale. La dose recommandée du trametinib en association au dabrafenib est de 2 mg par jour. La dose recommandée du dabrafenib en association au trametinib est de 150 mg deux fois par jour.

D'après le RCP, le traitement doit être poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

► Population cible

La population cible est définie par l'industriel comme la population de patients adultes atteints de mélanome non résecable (IIIc) ou métastatique à distance (IV) porteurs d'une mutation BRAF V600. Elle a été estimée à 1 021 patients par an.

► Prix et dépense

Pour trametinib seul, le laboratoire revendique une dépense moyenne mensuelle par patient de [REDACTED] € PPTTC, soit une dépense annuelle par patient de [REDACTED] € PTTC. Le montant remboursable annuel attendu à cinq ans (2021) au prix revendiqué est estimé à [REDACTED] euros.

Pour l'intervention faisant l'objet de la présente demande, c'est-à-dire l'association dabrafenib-trametinib, la dépense mensuelle par patient est estimée à [REDACTED] € TTC, soit une dépense annuelle par patient de [REDACTED] € PPTTC. Cette dépense mensuelle de [REDACTED] € se décompose en [REDACTED] € pour trametinib et [REDACTED] € pour dabrafenib, ce qui correspond à une diminution de [REDACTED] % du coût actuel de dabrafenib mensuel, estimé à [REDACTED] €.

3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Le trametinib (Mekinist®) a obtenu une Autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 30 juin 2014 en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résectable ou métastatique porteurs d'une mutation BRAF V600. Le 25 Août 2015, le trametinib a obtenu une extension d'indication de son AMM en association au dabrafenib, dans la même indication.

Le trametinib n'a pas fait l'objet d'une ATU.

3.4 Historique du remboursement

Aucune demande d'inscription sur les listes de spécialités remboursables n'a été faite pour trametinib en monothérapie. Il s'agit de la première demande de remboursement de trametinib en France. Cette demande ne concerne que l'association dabrafenib-trametinib.

3.5 Documents support de l'analyse critique

Quatre documents transmis lors du dépôt de dossier par l'industriel à la HAS ont fait l'objet d'une analyse critique :

- un rapport de présentation ;
- un rapport technique de l'étude d'efficacité ;
- une version électronique du modèle d'efficacité au format Excel ;
- la bibliographie du rapport technique.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel. Une réponse écrite a été fournie et l'analyse critique tient compte de cette réponse.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- le dossier du CEPS ;
- le dossier technique de la CT.

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011) (9).

4. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique

4.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée

4.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de l'association dabrafenib-trametinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique, porteurs d'une mutation BRAF V600 dans le système de soins français, et ce conformément à l'indication du produit.

4.1.2 Analyse critique de l'objectif

L'approche choisie d'une analyse coût-résultat répond à l'objectif d'une évaluation de l'efficacité. L'objectif défini par les auteurs est recevable.

4.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique

4.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse mise en œuvre est de type coût-utilité prenant le QALY comme critère de résultat de santé.

Une analyse complémentaire de type coût-efficacité en coût par année de vie gagnée est également proposée.

► La perspective

La perspective est une perspective collective, qui prend en compte les coûts directs médicaux et non médicaux.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel est un horizon « vie entière » qui a été fixé à 20 ans dans le cadre de cette étude. Selon les auteurs, ce choix tient compte :

- du fait que le traitement est administré en 1^{ère} ligne ;
- du taux de survie attendu après extrapolation paramétrique des données des essais (soit environ 10% de survie à 10 ans pour les patients traités par l'association dabrafenib-trametinib) ;
- des modèles antérieurs et notamment celui du vemurafenib évalué par le NICE (10) dont l'horizon temporel était de 30 ans.

Par ailleurs, les auteurs mentionnent une étude à long terme fournissant des données sur ipilimumab (Schadendorf et al. publiée en 2015 dans le *Journal of Clinical Oncology*) qui consiste en une analyse poolée de 12 études rétrospectives et 2 études prospectives. La survie globale des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique traités par ipilimumab atteint un plateau de l'ordre de 20% à 3 ans, et se poursuit jusqu'à 9,9 ans (durée de suivi maximale). Cette survie est meilleure chez les patients traités en première ligne. Ce plateau est attendu, d'après les auteurs, également pour les nouveaux traitements inclus dans le modèle, compte tenu de leur efficacité présumée.

Des horizons temporels de 5, 10 et 15 ans sont testés en analyse de sensibilité.

L'analyse de référence prévoit un taux d'actualisation à 4%. Une valeur de taux de 2,5% a été testée en analyses de sensibilité.

► La population d'analyse

La population d'analyse est annoncée être celle de l'indication de l'AMM pour l'association dabrafenib-trametinib, c'est-à-dire la population des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique, porteurs d'une mutation BRAF V600. Les auteurs considèrent que cette population correspond à celle de patients naïfs de traitements sur l'argument que les essais sur l'association dabrafenib-trametinib ont inclus très majoritairement des patients n'ayant pas reçu de traitements anticancéreux systémiques au stade métastatique antérieurement à leur inclusion : aucun patient n'a été prétraité dans les essais COMBI-d et COMBI-v et 19% l'ont été dans l'essai de phase II (BRF113220).

L'association dabrafenib-trametinib n'est pas envisagée par l'industriel en 2^{ème} ligne après un anti-BRAF en monothérapie. Selon les auteurs, un inhibiteur de BRAF en 1^{ère} ligne ne peut pas être utilisé avant de recevoir l'association. Par ailleurs, l'industriel rapporte que les patients BRAF muté sont déjà actuellement traités d'emblée avec une association anti-BRAF et anti-MEK compte tenu de la supériorité de l'association par rapport aux anti-BRAF en monothérapie et de l'accès rendu possible à ces traitements par une étude d'accès précoce pour trametinib ou l'ATU pour cobimetinib.

► Les stratégies comparées

L'association dabrafenib-trametinib est comparée aux traitements suivants :

- les anti-BRAF en monothérapie : dabrafenib (Tafinlar®) et vemurafenib (Zelboraf®) ;
- la chimiothérapie (dacarbazine) ;
- l'association anti-MEK et anti-BRAF, vemurafenib-cobimetinib (Zelboraf®-Cotellic®) ;
- les anti-PD1 : nivolumab (Opdivo®), nivolumab associé à ipilimumab (Opdivo®-Yervoy®) et pembrolizumab (Keytruda®).

Les auteurs justifient d'avoir pris en compte les inhibiteurs BRAF V600 en monothérapie compte tenu :

- que ces traitements sont actuellement les traitements à privilégier chez les patients porteurs d'une mutation BRAF en 1^{ère} ligne selon les recommandations ;
- que les résultats d'une étude de marché réalisée par la société Kantar Health en 2015 montraient une utilisation prépondérante en pratique clinique en France des inhibiteurs BRAF V600 en 1^{ère} ligne chez les patients porteurs de cette mutation (prescription dans 99% des cas).

Les auteurs justifient d'avoir pris en compte comme comparateur la chimiothérapie dacarbazine malgré sa très faible utilisation en pratique clinique (1% des prescriptions dans l'étude Kantar Health) par la nécessité, d'après l'avis du groupe d'experts impliqués dans cette évaluation¹, de prendre en compte le traitement ayant constitué le traitement de référence pendant près de 20 ans. Les auteurs justifient de n'avoir considéré que la dacarbazine parmi les chimiothérapies compte tenu qu'aucune autre chimiothérapie n'a montré sa supériorité en termes de survie globale. La fotemustine, chimiothérapie dont l'utilisation peut être discutée en cas de métastases cérébrale, n'a pas été prise en compte du fait de cette spécificité.

Le cobimetinib est pris en compte en association avec le vemurafenib. Il s'agit d'un anti-MEK, comme le trametinib, considéré comme une alternative dans le traitement du mélanome métastatique avancé chez les patients mutés BRAF. Les données cliniques de l'association vemurafenib-cobimetinib (essai CoBRIM) étaient disponibles au moment de l'échange technique ce qui a permis la prise en compte de ce comparateur. En revanche, le prix officiel de l'association n'est pas connu.

¹ ce groupe composé de quatre membres dont les noms étaient rapportés, comportait une cancérologue dermatologue, un dermatologue, tous deux exerçant en CHU, un économiste de la santé et une pharmacienne exerçant également en CHU.

Les anti-PD1 (nivolumab, nivolumab associé à ipilimumab, pembrolizumab) sont pris en compte suite à l'échange technique étant donné que l'indication d'AMM des anti-PD1 ne restreint pas leur utilisation aux patients BRAF non muté et que les essais sur ces traitements portent sur des patients quel que soit leur statut mutationnel BRAF. Les auteurs rapportent que la place des anti-PD1 en alternative aux thérapies ciblées anti-BRAF et anti-BRAF associé à un anti-MEK est actuellement discutée. Par ailleurs les auteurs soulignent que les indications des ATU autorisées par l'ANSM concernaient, pour nivolumab, des patients BRAF non mutés en 1^{ère} ligne ou BRAF muté en 2^{ème} ligne après échec des anti-BRAF et pour pembrolizumab, des patients traités en 2^{ème} ligne de traitement après échec d'ipilimumab ou d'un anti-BRAF selon leur statut mutationnel.

Trametinib en monothérapie n'a pas été retenu comme comparateur pertinent du fait que sa supériorité par rapport aux inhibiteurs de BRAF n'a pas été établie et que son usage dans cette indication devrait rester limitée.

Ipilimumab n'a pas été retenu comme comparateur du fait de :

- la mauvaise qualité de preuve de l'efficacité d'ipilimumab en 1^{ère} ligne ;
- l'avis de la transparence indiquant ipilimumab uniquement chez les patients BRAF non muté ;
- les données d'utilisation de l'étude Kantar Health montrant le respect de cette restriction d'indication en pratique clinique en France (moins de 1% de prescriptions de 1^{ère} ligne chez les patients BRAF mutés d'après cette étude).

4.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse principale de type coût-utilité est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

► La perspective

Le choix de la perspective est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel de 20 ans est acceptable au regard des données épidémiologiques dans la pathologie. C'est également l'horizon temporel retenu pour d'autres analyses dans la pathologie et qui ont été évaluées ou sont en cours d'évaluation par la HAS.

Le taux d'actualisation est conforme aux recommandations de la HAS. Mais uniquement un seul autre taux de 2,5% est testé en analyse de sensibilité.

► La population d'analyse

Les auteurs limitent leur analyse à la population de patients BRAF V600 mutés naïfs de traitement. Les auteurs justifient ce choix :

- en interprétant la population d'AMM comme étant restreinte à la population de patients traités en 1^{ère} ligne ;
- en considérant que la population de patients naïfs de traitement correspond aux populations de patients étudiées dans les essais.

L'indication d'AMM n'est pas restrictive et l'association dabrafenib-trametinib pourra être prescrite en 1^{ère} ligne de traitement ou en 2^{ème} ligne soit après un anti-PD1, soit après ipilimumab (dans de rares cas). La population d'analyse retenue par l'industriel ne correspond donc qu'à une partie de la population à traiter en France et restreint l'étude économique à la 1^{ère} ligne de traitement par rapport à l'ensemble de l'indication revendiquée par l'industriel.

D'après les auteurs, l'association dabrafenib-trametinib n'est pas envisagée en 2^{ème} ligne après un anti-BRAF en monothérapie. La prescription d'une biothérapie après échec d'une biothérapie procédant du même mécanisme d'action n'est pas recommandée.

Concernant l'administration de l'association dabrafenib-trametinib en 2^{ème} ligne suite à un traitement par ipilimumab ou anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab), aucune donnée suffisante n'était disponible pour alimenter le modèle.

► Les stratégies comparées

Toutes les alternatives thérapeutiques pertinentes ont été prises en compte dans l'évaluation et les arguments sur lesquels reposent l'inclusion ou l'exclusion d'une option thérapeutique sont exposés dans le rapport technique.

Le choix d'avoir considéré la dacarbazine comme représentant l'ensemble des chimiothérapies disponibles est justifié.

4.3 La modélisation

4.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs

► La population simulée

La population simulée correspond à la population de patients porteurs de la mutation BRAF V600 incluse dans les essais cliniques COMBI-v, COMBI-d et BRF113220. Les caractéristiques globales de ces trois essais sont relativement proches (cf. Tableau 2).

Tableau 2. Caractéristiques de la population simulée

	Combi-d		Combi-v		BRF113220		Total
	Dabrafenib/ trametinib	Dabrafenib	Dabrafenib/ trametinib	Vemurafenib	Dabrafenib/ trametinib	Dabrafenib	
Nb patients	211	212	352	352	54	54	1 235
Age moyen	55,1	55,3	54,1	54,3	55,9	51,8	54,5
% d'hommes	53	54	59	51	63	54	55
% ECOG 1	26	29	29	30	35	37	29
% Stade IV M1c	67	65	63	59	70	69	63,6

Source : Dossier Industriel, Réponses aux questions techniques – Janvier 2016

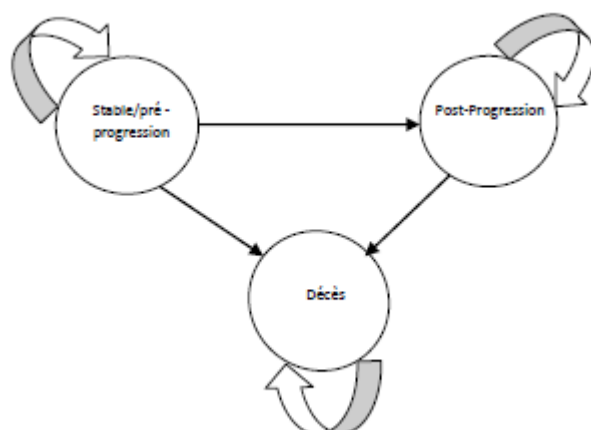
La seule étude permettant de discuter la représentativité des caractéristiques de la population simulée par rapport à la population française est l'étude MELODY (11). Dans cette étude, 278 patients français étaient atteints d'un mélanome avancé non résécable. L'âge moyen était de 57 ans et environ 50% présentaient un stage métastatique M1c. Les auteurs en concluent que la population simulée est représentative de celle de MELODY et par extension de la population française.

► La structure du modèle

Type de modèle

La modélisation proposée par les auteurs est un modèle de cohorte de type « aire sous la courbe » à trois états de santé : « survie sans progression », « survie post-progression » et « décès » (cf. Figure 2). A chaque cycle, la proportion de patients dans chaque état de santé est estimée à partir des courbes de survie globale et de survie sans progression provenant des essais cliniques.

Figure 1. Structure du modèle



Source : Dossier technique fourni par l'industriel

Description des états de santé

Trois états de santé sont pris en compte : « état stable – pré-progression », « état post-progression » et un état absorbant « décès ».

Les états de santé ne sont pas davantage décrits par les auteurs.

Événements intercurrents du modèle

Un autre événement clinique n'entraînant pas un changement d'état de santé permanent est modélisé : les événements indésirables liés aux traitements. Les événements indésirables sont identifiés comme étant les événements de grades supérieurs à 3² survenus au cours des essais cliniques pour chacun des traitements. Il est supposé que tous les événements indésirables de grade 3 et plus sont pris en charge en hospitalisation, conformément à la définition des événements indésirables par le CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Le modèle ne considère pas de règle d'arrêt de traitement suite à la survenue d'événements indésirables. Cette hypothèse est liée à l'utilisation du modèle d'aire sous la courbe. Les événements indésirables ont un impact sur les coûts et les utilités, mais pas sur la poursuite des traitements.

Principales hypothèses simplificatrices

- a) L'absence de prise en compte d'une seconde ligne de traitement

Concernant la structure du modèle, l'hypothèse simplificatrice consiste à ne considérer l'administration d'aucun traitement actif après progression de la maladie. L'état post-progression ne permet pas de prendre en compte l'effet des traitements de 2^{ème} voire 3^{ème} ligne.

- b) Hypothèse sur la durée de traitement jusqu'à progression de la maladie

Une autre hypothèse simplificatrice est posée sur les durées de traitement. La survie sans progression est utilisée comme approximation de la durée de traitement pour l'ensemble des comparateurs. Ainsi, les patients sont traités jusqu'à progression de la maladie.

- c) Hypothèse de non gaspillage des produits injectables

Enfin, les auteurs considèrent l'absence de gaspillage pour les produits injectables autres que la dacarbazine (pembrolizumab, nivolumab, nivolumab+ipilimumab).

² Grade 3 : événement sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne. Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence. Grade 5 : Décès lié à l'EI

Prise en compte de la dimension temporelle

La durée de simulation correspond à l'horizon temporel retenu pour l'évaluation économique, soit 20 ans. L'horizon temporel nécessite une extrapolation des données au-delà de la durée de suivi des essais cliniques. Pour ce faire, différentes distributions paramétriques de survie (lois exponentielle, Weibull, log-logistique, log-normale, gamma) ont été testées pour estimer la survie (globale et sans progression) jusqu'à 5 ans. Différentes méthodes de sélection des distributions (méthode graphique, log de vraisemblance, critères AIC et BIC, comparaisons des estimations des aires sous la courbe) ont été utilisées pour sélectionner la loi la plus adaptée. La loi de distribution utilisée pour les différents traitements comparés et les justifications apportées pour soutenir ce choix sont détaillées dans le paragraphe estimation des proportions de patients.

Pour la survie sans progression, les distributions paramétriques de survie estimées jusqu'à 5 ans sont extrapolées sur la totalité de l'horizon temporel, soit 20 ans. Les auteurs justifient ce choix étant donné l'absence de recul suffisant sur les thérapies actuelles. Par ailleurs, les auteurs indiquent que le taux de survie sans progression à 5 ans est inférieur à 15% pour les inhibiteurs de BRAF en association et inférieur à 5% pour les autres comparateurs.

Pour la survie globale, les données du registre de l' « American Joint Commission Cancer » (AJCC) sont utilisées pour estimer la survie globale au-delà de 5 ans, et ce jusqu'à 20 ans.

La durée des cycles est de 1 semaine. Cette durée permet de prendre en compte des comparateurs multiples et notamment les cas où les traitements sont administrés par cycle hebdomadaire.

► L'estimation de la proportion de patients dans les états du modèle

Sources des données cliniques

Les sources de données cliniques mobilisées pour estimer la proportion des patients dans les trois états du modèles sont l'ensemble des essais identifiés par une revue de littérature et la méta-analyse réalisée à partir de ces essais.

Trois essais cliniques sont disponibles sur l'association dabrafenib-trametinib, 2 essais vs le dabrafenib et 1 essai vs vemurafenib :

- **un essai de phase I/II (BRF113220)** dont la partie C est un essai de phase II comprenant trois bras : deux bras dabrafenib (150mg 2/j) en association à trametinib (1 ou 2mg/j) dits groupes 150/1 et 150/2 respectivement, et un bras dabrafenib en monothérapie (même posologie de 150mg 2/j). Les patients précédemment traités par chimiothérapie pouvaient être inclus dans l'étude mais pas ceux ayant reçu un anti-BRAF. Les patients du groupe dabrafenib en monothérapie dont la maladie progressait, étaient autorisés à recevoir le traitement en association avec trametinib à la dose de 2 mg par jour. Les critères de jugement principaux étaient la SSP, le taux de réponse, la durée de réponse et la tolérance. L'essai était réalisé en ouvert. La partie C a inclus 162 patients (54 dans chaque groupe). Le suivi médian était de 14,1 mois. La médiane de SSP était de 9,4 mois dans le groupe 150/2 vs 5,8 mois dans le groupe dabrafenib en monothérapie. La différence entre les 2 groupes était moins prononcée quand l'évaluation était faite par un évaluateur indépendant (médianes non rapportées, HR=0,55 [0,33-0,93]). A 1 an, le taux de patients vivants sans progression était de 41% dans le groupe 150/2 vs 9% dans le groupe monothérapie. Ce résultat était robuste dans tous les sous-groupes. La médiane de SG n'était pas atteinte dans aucun des groupes. Les pourcentages de patients vivants à 1 an étaient de 79% dans le groupe 150/2 vs 70% dans le groupe dabrafenib en monothérapie. Le HR était de 0,77 [0,49-1,21]. Sur les 54 patients randomisés dans le groupe contrôle, 45 (83,3%) ont reçu le traitement en association après progression. Les données utilisées dans le modèle sont celles issues de l'analyse ajustée sur le cross-over (12). Après ajustement effectué par la méthode identifiée comme étant la plus appropriée (RPSFTM), le HR de survie globale était de 0.55 [0.20 – 1.55].
- **un essai de phase III, l'essai COMBI-d**, réalisé en double-aveugle, comparant trametinib (2mg/j) en association à dabrafenib (150mg 2/j) à dabrafenib en monothérapie chez des

patients en 1^{ère} ligne de traitement. Le critère de jugement principal était la SSP évaluée par l'investigateur. La SG était un critère de jugement secondaire. Cet essai a inclus 423 patients. La 1^{ère} analyse intermédiaire a conclu à la supériorité de trametinib en association à dabrafenib sur le critère principal de la SSP. L'étude a été poursuivie sans cross-over afin d'estimer la SG. Les résultats de la 2^{ème} analyse sont en termes de SSP, une médiane de 11,0 mois [8,0-13,9] pour l'association vs 8,8 mois [8,0-13,9] pour dabrafenib en monothérapie et en termes de SG, une médiane de 25,1 mois [19,2-non atteinte] pour l'association vs 18,7 mois [15,2-23,7] avec un HR significatif dans les deux cas.

- **un essai de phase III, l'essai COMBI-v**, réalisé en ouvert, comparant l'association trametinib (2mg/j) et dabrafenib (150mg 2/j) à vemurafenib (960mg 2/j) en traitements de 1^{ère} ligne. Le critère de jugement principal était la SG. Les critères secondaires étaient la SSP, la réponse globale, la durée de réponse et la tolérance. Le cross-over des patients du groupe vemurafenib vers le groupe bithérapie était autorisé après que le comité indépendant de surveillance et de suivi (DSMB) a recommandé l'arrêt de l'essai pour efficacité. La 1^{ère} analyse intermédiaire a été réalisée le 17 avril 2014, en intention de traiter, après la survenue de 222 décès : 100/352 (28%) patients du groupe trametinib+dabrafenib vs 122/352 (35%) patients du groupe vemurafenib. Le HR était de 0,69 [0,53-0,89] et l'étude a été arrêtée pour efficacité. La médiane de SG était de 17,2 mois dans le groupe vemurafenib et n'était pas atteinte dans le groupe bithérapie. Le taux de survie à 1 an était de 72% [67-77] dans le groupe bithérapie vs 65% [59-70] dans le groupe vemurafenib. Ce résultat était robuste dans tous les sous-groupes (type de mutation V600, sexe, âge, niveau de LDH et score ECOG) à l'exception du sous-groupe de patients ayant un score ECOG égal à 1. La médiane de SSP était plus longue dans le groupe bithérapie (11,4 mois vs 7,3 mois avec un HR de 0,56 [0,46-0,69]) et ce résultat se retrouvait dans tous les sous-groupes.

Pour recueillir les données sur les comparateurs de l'association dabrafenib-trametinib, une revue systématique de la littérature a été réalisée en juillet 2015. Cette revue visait à identifier les essais cliniques randomisés sur les traitements disponibles pour les patients atteints d'un mélanome avancé en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de traitement. Une méta-analyse en réseau a ensuite été réalisée à partir des essais sélectionnés afin d'estimer les effets traitements relatifs en termes de survie globale et de survie sans progression des traitements inclus dans le modèle. Trois bases de données ont été interrogées le 13 juillet 2015 sans limitation de temps : Medline, Embase et la Cochrane Central Trials Register. Cette recherche a été complétée par une recherche des résumés de quatre congrès (ASCO, ESMO, SMR et ISPOR) sur trois ans (2012 à 2015). Les critères d'inclusion et de non-inclusion des études sont rapportés et un diagramme de flux est présenté. La sélection des études et l'extraction des données ont été faites par deux évaluateurs indépendants, avec intervention d'un 3^{ème} évaluateur en cas de désaccord. La qualité des études sélectionnées a été analysée à l'aide de trois outils (gradation de la qualité du masquage de l'allocation, score JADAD et description qualitative). Le rapport complet de la revue systématique de la littérature a été fourni par les auteurs.

A l'issue de la recherche documentaire, 12 essais contrôlés randomisés ont été sélectionnés :

- les 3 essais sur l'association dabrafenib-trametinib vs dabrafenib ou vemurafenib précédemment présentés ;
- 1 essai sur trametinib en monothérapie ;
- 1 essai sur l'association vemurafenib-cobimetinib vs vemurafenib ;
- 1 essai sur vemurafenib vs chimiothérapie ;
- 1 essai sur dabrafenib vs chimiothérapie ;
- 1 essai sur pembrolizumab vs ipilimumab ;
- 2 essais sur nivolumab et nivolumab-ipilimumab vs ipilimumab ;
- 1 essai sur nivolumab vs chimiothérapie ;
- 1 essai sur ipilimumab-chimiothérapie vs chimiothérapie.

Parmi ces essais, deux ont été exclus de la méta-analyse : l'essai sur trametinib en monothérapie, qui n'est effectivement pas un comparateur du modèle, et l'essai comparant nivolumab à la chimio-

thérapie parce qu'il n'incluait aucun patient BRAF muté. Les autres essais sur les anti-PD1 (pembrolizumab et nivolumab) incluaient un échantillon mixte de patients BRAF muté et non muté.

Les essais sélectionnés sont présentés dans le Tableau 3 avec leurs principales caractéristiques (nombre de patients, bras de traitement, phase de l'essai, insu, cross-over, méthode d'ajustement le cas échéant, critères de jugement principaux, date de cut-off de l'analyse de la survie globale).

Le cross-over, c'est-à-dire la possibilité pour les patients du groupe contrôle de bénéficier du nouveau traitement après progression de la maladie, était possible pour 6 des 10 essais inclus dans la méta-analyse. Pour 4 de ces essais (2 des 3 essais sur l'association dabrafenib-trametinib et les 2 essais sur dabrafenib et vemurafenib en monothérapie), les estimations des HR de survie globale utilisées dans la méta-analyse provenaient d'analyse ajustée sur le cross-over au moyen de la méthode RPFST (« treatment group »), méthode considérée comme la plus appropriée par les auteurs de ces analyses (13). Pour les 2 autres essais, qui concernaient des anti-PD1, les HR utilisés dans la méta-analyse étaient les HR publiés, estimés avant la possibilité de cross-over.

La qualité méthodologique des études est rapportée et aucune étude ne présentait un risque de biais majeur. Le risque de biais le plus important était lié au fait que 5 des 10 essais ont été conduits en ouvert, présentant donc un risque de biais d'évaluation important.

Tableau 3. Essais identifiés par la revue de la littérature

Essai	N ratio	Bras 1	Bras 2	Bras 3	Phase	Insu	Cross over	Ajustement SG sur cross-over	CJP	Date du cut-off
BRF113220-Part C Flaherty et al. 2012	162 1:1:1	Trametinib 2 mg 1/j + Dabrafenib 150 mg 2/j	Trametinib 1 mg 1/j + Dabrafenib 150 mg 2/j	Dabrafenib 150 mg 2/j	II	En ouvert	oui (83,3%)	oui (RPFST)	SSP	Janvier 2015
Combi-d Long et al. 2015	423 1 : 1	Trametinib 2 mg 1/j + Dabrafenib 150 mg 2/j	Dabrafenib 150 mg 2/j	—	III	Double aveugle	non	—	SSP	Août 2013
Combi-v Robert et al. 2015	704 1 : 1	Trametinib 2 mg 1/j + Dabrafenib 150 mg 2/j	Vemurafenib 960 mg 2/j	—	III	En ouvert	oui (6%)	oui (RPFST)	SG	Mars 2015
CoBRIM Larkin et al. 2014	495 1 : 1	Cobimetinib 60 mg 1/j + Vemurafenib 960 mg 2/j	Vemurafenib 960 mg 2/j	—	III	Simple aveugle	non	—	SSP	NA
BREAK-3 Hauschild et al. 2012	250 3 : 1	Dabrafenib 150 mg 2/j	Dacarbazine 1000 mg/m ² 3 sem	—	III	En ouvert	oui (58,7%)	oui (RPFST)	SSP	Août 2014
BRIM-3 McArthur et al. 2014	675 1 : 1	Vemurafenib 960 mg 2/j	Dacarbazine 1000 mg/m ² 3 sem	—	III	En ouvert	oui (24,9%)	oui (RPFST)	SG et SSP	Décembre 2012
KEYNOTE-006 Roberts et al. 2015	834 1 : 1 : 1	Pembrolizumab 10 mg/kg 2 sem	Pembrolizumab 10 mg/kg 3 sem	Ipilimumab 3 mg/kg 3 sem	III	En ouvert	oui mais analyse avant cross-over	—	SG et SSP	Mars 2015
Checkmate 067 Larkin et al. 2015	945 1 : 1 : 1	Nivolumab 3mg/kg 2 sem + Ipilimumab 3 mg/kg 3 sem	Nivolumab 3mg/kg 2 sem	Ipilimumab 3 mg/kg 3 sem	III	Double aveugle	non	—	SG et SSP	Février 2015
Checkmate 069 Postow et al. 2015	142 2:1	Nivolumab 1mg/kg 3 sem + Ipilimumab 3 mg/kg 3 sem	Ipilimumab 3 mg/kg 3 sem	—	II	Double aveugle	oui mais analyse avant cross-over	—	Taux réponse objective	Janvier 2015
CA184-024 Robert et al. 201	502 1 : 1	Ipilimumab 10 mg/kg 3 sem + dacarbazine 850 mg/m ² 3 sem	Dacarbazine 850 mg/m ² 3 sem	—	III	Double aveugle	non	—	SG	NR
Essais non inclus dans la méta-analyse										
Checkmate 066 Robert et al. 2015	418 1 : 1	Nivolumab 3mg/kg 2 sem	Dacarbazine 1000 mg/m ² 3 sem	—	III	Double aveugle	oui mais analyse avant cross-over	—	SG	Août 2014
METRIC Flaherty et al. 2012	322 2:1	Trametinib 2 mg 1/j	Dacarbazine 1000 mg/m ² 3 sem ou paclitaxel	—	III	En ouvert	oui (64,8%)	NR	SSP	Mai 2014

Notes et abréviations. N : nombre de patients inclus, ratio : ratio de randomisation, CJP : critère de jugement principal, gp100 : glycoprotéine 100, SG : survie globale, SSP : survie sans progression, NR : non rapporté, RPFST : Rank Preserving Failure Time

Les auteurs ont rapporté les caractéristiques des patients concernant les covariables d'interaction connues. Les valeurs moyennes de ces covariables dans les différents bras de traitement se situaient dans les intervalles suivants :

- âge moyen entre 49 et 67 ans ;
- pourcentage d'hommes entre 51% et 68% ;
- pourcentage par niveau de score ECOG : score ECOG 0 entre 63% et 79% et score ECOG ≥ 1 entre 15% et 37% ;
- pourcentage de patients avec un niveau de LDH supérieur à la normale entre 23% et 77% ;
- pourcentage de patients BRAF muté entre 21% et 100% ;
- pourcentage de patients en 1ère ligne de traitement au stade métastatique : 100% sauf pour l'essai sur pembrolizumab où un tiers des patients étaient en 2ème ligne de traitement.

Les plus grandes différences entre les essais concernent donc le niveau de LDH, le statut mutationnel BRAF et la ligne de traitement. Dans la moitié des essais, le pourcentage de patients avec un niveau de LDH élevé est de l'ordre de 50% et dans l'autre moitié de l'ordre de 30%. Les 5 essais ayant un pourcentage plus faible de patients avec un niveau de LDH élevé (c'est-à-dire moins de patients avec un mauvais pronostic) sont l'essai COMBI-d, l'essai COMBI-v, l'essai BREAK-3, l'essai KEYNOTE-006 et l'essai Checkmate 067.

Au vu des résultats de la revue systématique, les auteurs discutent les hypothèses à poser pour conduire la méta-analyse en réseau qui permettra d'estimer les effets traitement relatifs en termes de hazard ratio de survie globale et de survie sans progression.

Concernant les différences sur le statut mutationnel BRAF et la ligne de traitement, les auteurs de la méta-analyse s'en sont affranchis en ne conservant que les données des patients en 1^{ère} ligne et avec un statut mutationnel BRAF muté.

- L'exclusion des données sur les patients BRAF non muté concernent les essais sur les immunothérapies anti-PD1 dont le pourcentage de patients BRAF muté sont compris entre 21% et 35% ainsi que l'essai comparant nivolumab à la chimiothérapie n'incluant que des patients BRAF non muté. L'argument des auteurs pour ne pas prendre en compte ces patients est que le statut BRAF muté serait associé à une maladie plus agressive et à de moins bons résultats. Cet argument repose sur les données des essais sur les anti-PD1 qui suggèrent un meilleur effet traitement sur la SG et la SSP chez les patients BRAF non muté. Néanmoins, les analyses en sous-groupes conduites dans le cadre de ces essais n'ont pas mis en évidence de différence significative permettant de conclure à une interaction du statut mutationnel bRAF avec l'effet traitement des anti-PD1. Pour les essais sur les traitements anti-PD1, les patients présentant la mutation BRAF sont identifiés et les résultats de survie sans progression et globale sont rapportés selon le statut de la mutation ; par conséquent, seuls ces résultats sont pris en compte. En revanche, pour l'essai CA184-024 le statut de la mutation n'étant pas connu, les auteurs utilisent les résultats globaux, quel que soit le statut mutationnel, faute d'autres données disponibles.
- L'exclusion des patients traités en 2ème ligne après un inhibiteur BRAF concerne l'essai sur pembrolizumab (KEYNOTE-006). Les données sur pembrolizumab utilisées dans la méta-analyse concernent donc uniquement les patients de cet essai BRAF muté et en 1ère ligne de traitement, soit 163 patients sur les 834 inclus (19,5%). Les auteurs attirent l'attention sur le fait que les patients traités en 1ère ligne dans cet essai avaient un niveau de LDH normal et que compte tenu que le niveau de LDH normal était un facteur d'interaction favorable avec l'effet traitement, l'effet traitement relatif de pembrolizumab vs vemurafenib et vs dabrafenib + trametinib peut être biaisé en faveur de pembrolizumab.

Par ailleurs, les auteurs n'ont conservé que le bras pembrolizumab 10 mg/kg toutes les trois semaines de l'essai KEYNOTE-006, compte tenu que cette dose se rapproche le plus de celle retenue pour l'AMM.

Enfin, l'essai CA184-024 comparant ipilimumab-DTIC à DTIC étant le seul à pouvoir relier les traitements anti-PD1 au DTIC, les auteurs posent les hypothèses suivantes :

- La posologie et la fréquence d'administration d'ipilimumab étant différente entre les essais (10mg/kg dans l'essai CA184-024, 3mg/kg dans les autres essais), les auteurs considèrent que l'effet du traitement est similaire en termes de survie globale et sans progression à 10 et 3mg/kg d'ipilimumab. Les données disponibles pour soutenir cette hypothèse proviennent de deux essais cliniques comparant l'effet des deux doses d'ipilimumab chez des patients prétraités et qui suggèrent un bénéfice d'ipilimumab 10mg/kg vs 3 mg/kg.
- Le DTIC étant ajouté à l'ipilimumab dans le bras « ipilimumab » de l'essai CA184-024, les auteurs considèrent que l'ajout du DTIC à l'ipilimumab n'a pas d'impact sur la survie globale et sans progression. Les seules données étayant cette hypothèse sont celles d'un essai de phase II réalisé en ouvert sur 76 patients prétraités. Ces données suggéraient une amélioration de la SG et la SSP avec l'ajout de DTIC à ipilimumab mais ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs.

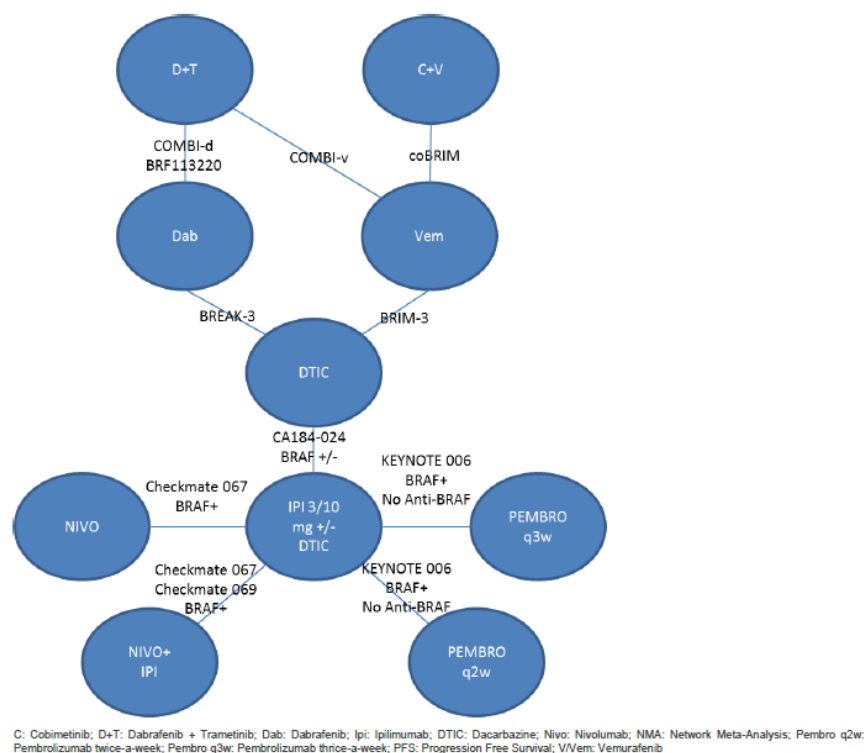
Au final, les données disponibles suggèrent une meilleure efficacité de l'association ipilimumab 10mg/kg + DTIC par rapport à ipilimumab 3mg/kg qui est le bras contrôle de tous les essais sur les anti-PD1. L'hypothèse d'une efficacité comparable de ces deux traitements serait par conséquent favorable aux anti-PD1 et donc conservatrice.

Pour estimer les effets traitements relatifs, exprimés ici en termes de HR de SG et de SSP vs vemurafenib, les auteurs ont utilisé l'approche d'estimation à partir des HRs rapportés dans les essais (cf Dias *et al.* (14)).

Les modèles étaient des modèles bayésiens, mis en œuvre avec le logiciel WinBUGS. Le code WinBUGS est fourni. Concernant les paramètres de la simulation, les auteurs ont précisé le nombre d'itérations dont la période de rodage mais pas le nombre de chaînes. Les méthodes de vérification de la convergence des chaînes MCMC ne sont pas rapportées. Les distributions a priori des hyper paramètres ont été choisies non informatives. Aucune analyse de sensibilité sur les distributions a priori n'est rapportée. Des modèles à effets fixes et à effets aléatoires ont été testés et le modèle à effets fixes a été sélectionné sur la base du critère de sélection de modèle DIC (pour Deviance Information Criterion). En cas de boucle fermée dans le réseau, la cohérence des estimations issues des comparaisons directes et indirectes a été testée.

Estimations des HRs de survie sans progression

Le réseau d'essais pour estimer les risques relatifs de survie sans progression inclut les 10 essais sélectionnés pour la méta-analyse (cf Figure 2). Ce réseau est caractérisé par le faible nombre d'essais disponibles pour chaque comparaison deux à deux : un seul essai est disponible dans la majorité des cas à l'exception de la comparaison entre l'association dabrafenib-trametinib et dabrafenib et de celle entre nivolumab + ipilimumab et ipilimumab-DTIC. Il n'y a donc pas d'étude d'hétérogénéité possible sauf pour ces deux comparaisons, ce qui n'est pas rapporté. Comme mentionné précédemment, les bras de traitement anti-PD1 ne sont reliés au réseau que par le bras ipilimumab + DTIC pour lequel une hypothèse forte est posée sur l'équivalence d'effet traitement avec ipilimumab seul. L'étude de la cohérence des estimations n'est possible que pour la boucle fermée D+T-Dab-DTIC-Vem et les auteurs concluent à l'absence d'incohérence. Globalement, le niveau de preuve des estimations issues de ce réseau est faible.

Figure 2. Réseau de la méta-analyse pour estimer les HRs de survie sans progression

Source : Rapport technique de l'industriel

Les HRs de survie sans progression des traitements vs vemurafenib obtenus par les comparaisons indirectes sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4. Estimations des HRs de survie sans progression vs vemurafenib issues de la méta-analyse en réseau

Comparateurs	HRs	Intervalle de crédibilité 95%	
		Borne basse	Borne haute
Vemurafenib	1.00	-	-
Dabrafenib-trametinib	0.60	0.51	0.72
Vemurafenib-cobimetinib	0.58	0.46	0.72
Dabrafenib	0.98	0.77	1.24
DTIC	2.46	2.10	2.89
Ipilimumab (+/-DTIC)	1.87	1.45	2.40
Nivolumab	1.44	0.93	2.22
Nivolumab-ipilimumab	0.85	0.55	1.31
Pembrolizumab (q3w)	0.82	0.46	1.48

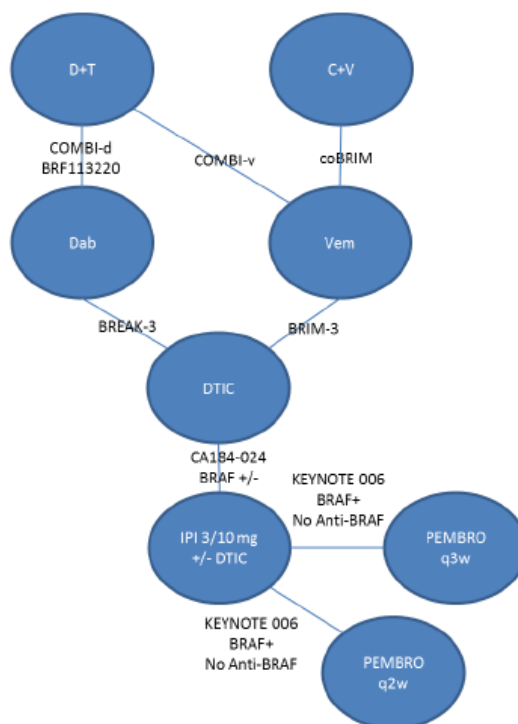
Notes. q3w : posologie de pembrolizumab de 10mg/kg toutes les 3 semaines

Estimations des HRs de survie globale

Le réseau d'essais pour estimer les risques relatifs globale inclut 8 essais (cf. Figure 3). Ce réseau est identique au précédent sauf qu'il n'inclut pas les deux essais sur nivolumab, Checkmate-067 et Checkmate-069, les données de SG n'étant pas disponibles. Par conséquent, la méta-analyse ne fournit pas d'estimation de l'effet traitement de nivolumab. Les mêmes remarques s'appliquent que pour le réseau sur la survie sans progression, notamment la faiblesse du réseau en termes de nombre d'essais et l'estimation indirecte pembrolizumab vs vemurafenib faite via le traitement ipili-

mumab-DTIC sur lequel est posé une hypothèse forte. Par conséquent, le niveau de preuve des estimations issues de ce réseau est faible.

Figure 3. Réseau de la méta-analyse pour estimer les HRs de survie globale



Source : Rapport technique de l'industriel

Les HRs de survie globale des traitements vs vemurafenib estimés par cette méta-analyse sont rapportés dans le Tableau 5.

Tableau 5. Estimations des HRs de survie globale vs vemurafenib issues de la méta-analyse

Comparateurs	HRs	Intervalle de crédibilité 95%	
		Borne basse	Borne haute
Vemurafenib	1.00	-	-
Dabrafenib-trametinib	0.63	0.50	0.79
Vemurafenib-cobimetinib	0.70	0.55	0.90
Dabrafenib	0.89	0.65	1.23
DTIC	1.57	1.30	1.89
Ipilimumab (+/-DTIC)	1.08	0.82	1.42
Pembrolizumab (q3w)	0.77	0.31	1.89

Notes. q3w : posologie de pembrolizumab de 10mg/kg toutes les 3 semaines

Estimation de la survie globale (SG) et de la survie sans progression (SSP)

Pour estimer les courbes de survie associées aux comparateurs du modèle, le traitement pris comme référence par les auteurs est le vemurafenib, traitement pour lequel on dispose du plus long recul en termes de données.

La modélisation des données d'efficacité a donc été réalisée en deux étapes :

- estimation des distributions paramétriques de référence pour la survie sans progression et la survie globale pour vemurafenib, à partir de l'essai COMBI-v ;
- estimation de l'efficacité relative de l'ensemble des traitements retenus sous forme de HRs de survie sans progression et de survie globale par rapport au vemurafenib.

1) Estimation des courbes de survie de vemurafenib

Les estimations de la survie sans progression et de survie globale de vemurafenib proviennent des données patients du bras vemurafenib de l'essai COMBI-v (cut-off de mars 2015). A partir des courbes de survie de Kaplan-Meier, différentes distributions paramétriques sont testées : exponentielle, weibull, log-logistique, log-normal et Gamma. Les critères de sélection de modèle sont le critère de log vraisemblance, l'AIC et le BIC. Le choix s'est fondé sur ces critères et l'observation visuelle des distributions paramétriques testées par rapport aux courbes de Kaplan-Meier. Au vu de la qualité d'ajustement des courbes évaluées sur 5 ans, la distribution Gamma a été sélectionnée pour modéliser les données de survie sans progression de vemurafenib et la distribution log-logistique a été sélectionnée pour modéliser les données de survie globale de vemurafenib.

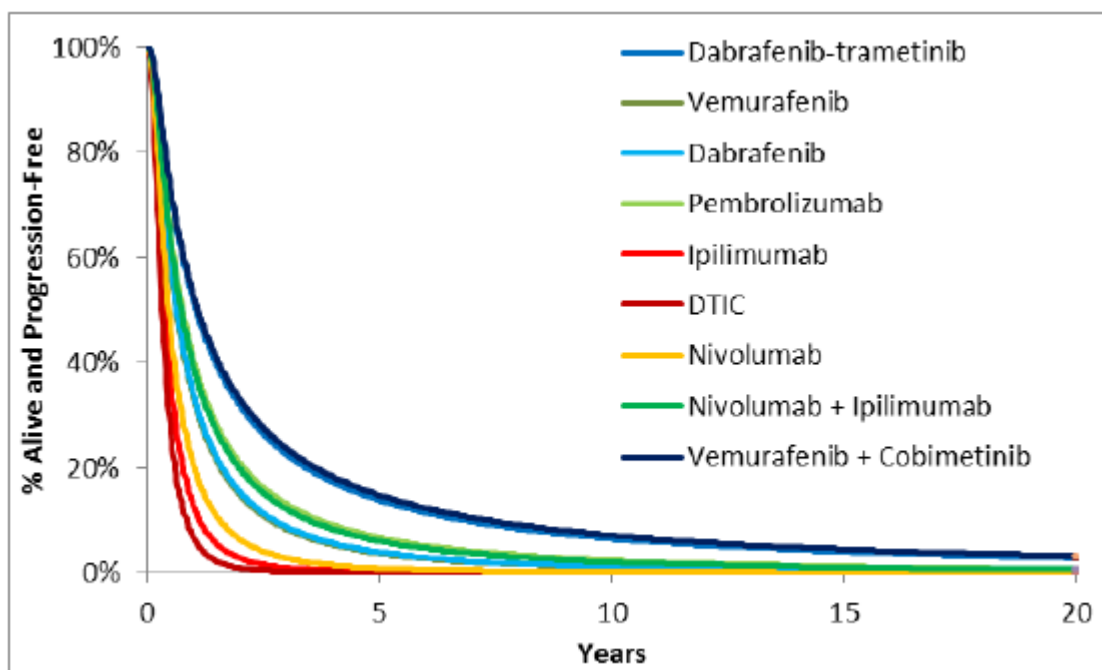
La courbe de survie sans progression de vemurafenib estimée sur 5 ans est extrapolée sur tout l'horizon temporel, soit 20 ans.

2) Estimation des courbes de survie des autres traitements

Estimations des courbes de survie sans progression des autres traitements

Les risques relatifs de survie sans progression des traitements vs vemurafenib obtenus par la méta-analyse sont appliqués à la distribution de survie sans progression de vemurafenib sur tout l'horizon temporel. Les courbes de survie sans progression obtenues sont rapportées en Figure 4.

Figure 4. Survie sans progression estimée pour l'ensemble des comparateurs du modèle



Source : Dossier Industriel, Réponses aux questions techniques – Janvier 2016

Estimation des courbes de survie globale des autres traitements

Comme pour la survie sans progression, les auteurs appliquent à la courbe de survie globale de vemurafenib, les HR estimés dans la méta-analyse pour tous les traitements sauf nivolumab et nivolumab associé à ipilimumab pour lesquels les données de survie globale vs ipilimumab n'ont pas pu être intégrées à la méta-analyse.

Pour nivolumab et nivolumab associé à ipilimumab, les auteurs posent les hypothèses suivantes :

- le HR de nivolumab vs vemurafenib est identique à celui de pembrolizumab vs vemurafenib;

- le HR de nivolumab-ipilimumab vs vemurafenib est identique à celui de l'association dabrafenib- trametinib vs vemurafenib.

Les HR estimés pour l'ensemble des traitements sont rapportés dans le Tableau 6.

Tableau 6. Estimations des HRs de survie globale vs vemurafenib

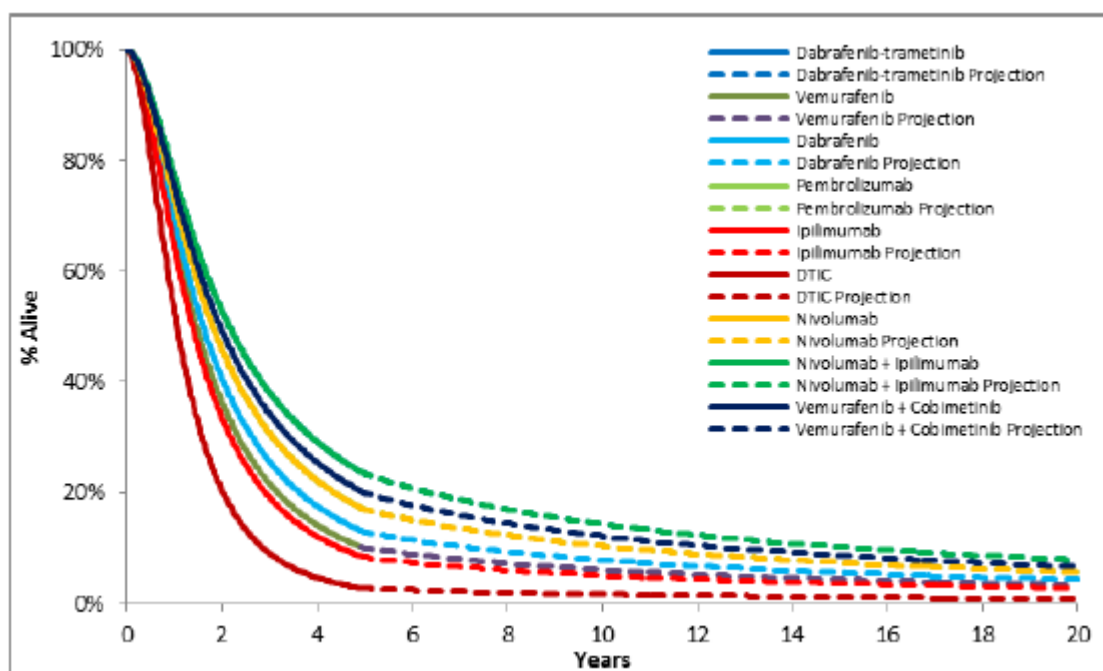
Comparateurs	HRs	Intervalle de crédibilité 95%	
		Borne basse	Borne haute
Vemurafenib	1.00	-	-
Dabrafenib-trametinib	0.63	0.50	0.79
Vemurafenib-cobimetinib	0.70	0.55	0.90
Dabrafenib	0.89	0.65	1.23
DTIC	1.57	1.30	1.89
Ipilimumab (+/-DTIC)	1.08	0.82	1.42
Pembrolizumab	0.77	0.31	1.89
Nivolumab (hypothèse)	0.77	0.31	1.89
Nivolumab-ipilimumab (hypothèse)	0.63	0.50	0.79

Extrapolation des données de survie globale entre 5 ans et 20 ans

Concernant les données de survie globale au-delà de 5 ans, les auteurs ont utilisé les données d'un registre américain sur la survie à long terme des patients atteints d'un mélanome avancé publié par Balch et al. en 2009 (15). Ce registre rapporte les données de 720 patients atteints d'un mélanome de stade IIIC (localement avancé non résecable) et 7 972 patients de stade IV (métastatique), recueillies de façon prospective jusqu'en 2008 dans 17 centres médicaux aux Etats-Unis. Les courbes de survie spécifiques au mélanome sont présentées jusqu'à 20 ans de suivi pour les patients de stade III et 10 ans pour les patients de stade IV. Les analyses de survie des patients de stade IV ne sont pas réalisées globalement mais en fonction de deux facteurs pronostiques de la survie, le site métastatique (selon 3 localisations) et le niveau de LDH. L'industriel a considéré les données de survie des patients de stade IV.

Pour générer la courbe de survie du modèle, l'industriel a construit une courbe de survie tous stades confondus pondérée sur les pourcentages de patients pour les trois localisations métastatiques tel que rapportés dans les essais COMBI-d et COMBI-v. A partir de cette courbe de survie, trois distributions paramétriques ont été testées (Weibull, exponentielle, log-logistique). La distribution log-logistique a été sélectionnée car elle fournissait le meilleur ajustement visuel : le taux de survie à 10 ans est estimé à 12,4% avec cette distribution vs 10,1% observé dans le registre américain. Pour modéliser les données de survie globale entre 5 et 20 ans, la distribution log-logistique est appliquée à la fraction de patients survivants au-delà de 5 ans, quel que soit le traitement pris initialement. Les courbes de survie globale sur l'horizon temporel sont rapportées Figure 5 pour tous les comparateurs.

Figure 5. Survie globale estimée pour l'ensemble des comparateurs du modèle



Source : Dossier Industriel, Réponses aux questions techniques – Janvier 2016

Un récapitulatif des méthodes utilisées pour estimer et extrapoler les courbes de survie des traitements comparés est fourni Tableau 7.

Tableau 7. Résumé des sources et méthodes utilisées pour estimer et extrapoler les données de survie

PERIODES	Vemurafenib (traitement de référence)	Tous les autres traitements	
		Source et méthode	Hypothèses
0-5 ans	- Source : essai COMBI-v - Modèle Gamma ajusté à la courbe de KM de l'essai pour la survie sans progression - Modèle log-logistique ajusté à la courbe de KM de l'essai pour la survie globale	- Pour la SSP : méta-analyse des HR ajustés sur le cross-over des 10 essais issus de la revue de la littérature - Pour la SG : HR issus de la méta-analyse pour tous les traitements sauf nivolumab et nivolumab-ipilimumab - Application du $HR_{\text{traitements/vemurafenib}}$ à la courbe de survie de vemurafenib	- Pour la SSP et la SG : efficacité similaire ipilimumab 3mg/kg et 10mg/kg, pas d'effet de l'ajout du DTIC à l'ipilimumab - Pour la SG : SG similaire pour le nivolumab et pembrolizumab, SG similaire pour nivolumab-ipilimumab et dabrafenib-trametinib
5 ans à 20 ans SSP	Utilisation des mêmes modèles paramétriques que ceux utilisés sur la période 0-5 ans		
5 ans à 20 ans SG	- Source : Etude de Balch et al. 2009 - Modèle log-logistique ajusté à la courbe de KM calculée à partir des courbes de KM rapportés par site métastatique après pondération sur les pourcentages de patients pour chaque site dans les essais COMBI-d et COMBI-v - Application du modèle log-logistique à la fraction de patients survivants au-delà de 5 ans, quel que soit le traitement initial		

► Estimation des probabilités de survenue d'événements indésirables

Les événements indésirables pris en compte dans le modèle sont les événements graves de grade 3 à 5 provenant des données publiées pour les 12 essais identifiés par la revue de la littérature :

- association dabrafenib-trametinib : 2 essais (COMBI-d et COMBI-v) ;
- dabrafenib : 3 essais (BREAK-3, BRF113220, COMBI-d) ;
- vemurafenib : 3 essais (BRIM-3, COMBI-v et CoBRIM) ;
- dacarbazine : 3 essais (BREAK-3, BRIM-3, Checkmate-066) ;
- association vemurafenib-cobimetinib : 1 essai (CoBRIM) ;
- ipilimumab : 3 essais (Checkmate-067, Checkmate-069 et KEYNOTE—006) ;
- nivolumab : 3 essais (Checkmate-066, Checkmate-067 et Checkmate-069) ;
- nivolumab-ipilimumab : 2 essais (Checkmate-067 et Checkmate-069) ;
- pembrolizumab : 1 essai (KEYNOTE—006).

Concernant l'essai KEYNOTE-006, seuls les événements indésirables du bras avec une administration toutes les 3 semaines ont été pris en compte ; cette posologie étant celle se rapprochant le plus de la posologie approuvée par l'EMA. Deux essais n'ont pas été pris en compte car ils ne distinguaient pas les événements indésirables des différents traitements pris : l'essai METRIC (trametinib vs DTIC ou paclitaxel) et CA-184-024 (DTIC versus ipilimumab+DTIC).

Lorsque les événements indésirables d'un traitement étaient disponibles dans plusieurs essais, les auteurs ont calculé un risque moyen d'EI comme une moyenne pondérée de chaque bras pondérée par le nombre de sujets dans chacun de ses bras.

Afin d'intégrer dans le modèle un taux d'incidence annualisé d'EI, la durée de suivi de chacun des essais est pris en compte. Les taux annuel d'incidence d'EI sont pris en compte jusqu'à progression de la maladie et donc arrêt des traitements (taux d'incidence cumulé = taux annuel d'EI * survie sans progression en année). De ce fait, un même patient peut avoir plusieurs fois le même EI.

4.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

► La population simulée

La population simulée est décrite mais sa représentativité par rapport aux patients à traiter en France est très peu discutée.

Les auteurs mentionnent une source pour estimer la représentativité de la population simulée : l'étude MELODY portant sur 278 patients français et dans laquelle un âge moyen de 57 ans est rapporté. Or, une étude plus récente, qui est par ailleurs utilisée par les auteurs pour estimer certains postes de coûts, rapporte un âge moyen de 63,7 ans et une proportion d'hommes de 54%. Il s'agit de l'étude française MELISSA de 2015 réalisée sur 8 862 patients atteints d'un mélanome avancé métastatique, naïfs de traitement. L'âge moyen ainsi pris en compte dans l'analyse de référence est de 10 ans inférieur à celui estimé en population française. Aucune analyse de sensibilité n'est réalisée en prenant en compte les caractéristiques de la population française.

Concernant la proportion d'hommes, celle utilisée dans la population simulée (54%) est équivalente à celle estimée en population française.

► La structure du modèle

Type de modèle

Le type de modèle est bien décrit et adapté à la situation à modéliser.

Description des états du modèle

Les trois états considérés dans le modèle sont justifiés au regard de la pathologie et des autres modèles publiés dans la pathologie.

Événements intercurrents du modèle

Les événements intercurrents pris en considération sont également correctement définis et sont cohérents avec l'évolution de la maladie.

Aucun arrêt de traitement n'est pris en compte dans le modèle. Les traitements sont poursuivis jusqu'à progression de la maladie conformément aux protocoles d'utilisation des traitements. Cette hypothèse est discutée dans la partie suivante.

Par ailleurs, les événements indésirables ne conduisent pas à des arrêts de traitement. Ce choix n'est pas justifié par les auteurs. Cependant, ce choix est raisonnable compte tenu de la structure du modèle (aire sous la courbe) et de la prise en compte de l'impact des événements indésirables sur les coûts et les utilités.

Principales hypothèses simplificatrices

a) L'absence de prise en compte d'une seconde ligne de traitement

La population d'analyse est constituée de patients naïfs de traitement. L'hypothèse selon laquelle aucun traitement actif n'est administré après progression de la maladie n'est pas cohérente avec la prise en charge habituelle où plusieurs lignes de traitements peuvent être proposées. Les auteurs justifient ce choix par le fait qu'aucune donnée n'était disponible pour estimer les effets des traitements en 2ème ligne dans l'état post-progression. Cette hypothèse est posée également dans les modèles sur les autres traitements du mélanome avancé en cours d'évaluation à la HAS. Elle apparaît raisonnable bien qu'elle restreigne le champ de l'évaluation de l'efficacité de l'association dabrafenib-trametinib en 1ère ligne de traitement.

b) Hypothèse sur la durée de traitement jusqu'à progression de la maladie

L'hypothèse selon laquelle les patients sont traités jusqu'à progression de la maladie est cohérente avec les RCP des produits. Cependant, en vie réelle, il est possible que certains patients continuent le traitement au-delà de la progression de la maladie ou même arrêtent temporairement ou définitivement le traitement avant la progression. Pour prendre en compte les arrêts temporaires de traitement, les auteurs testent en analyse de sensibilité l'utilisation des doses réelles observées (RDI). Mais cette analyse a un impact uniquement sur les coûts ; les utilités restant inchangées.

Une analyse de sensibilité aurait pu être réalisée sur les durées de traitement, en prenant en compte les données disponibles dans les essais sur les traitements reçus en post-progression.

c) Hypothèse de non gaspillage des produits injectables

L'hypothèse d'absence de gaspillage pour les produits injectables autres que la dacarbazine (pembrolizumab, nivolumab, nivolumab-ipilimumab) est défavorable au produit évalué.

Prise en compte de la dimension temporelle

La durée de simulation et la méthode d'extrapolation sont précisées. Techniquement, la méthode de sélection du modèle de survie est convenable et, des alternatives sont testées pour apprécier l'impact de ces choix.

La durée des cycles est précisée (1 semaine) et ce choix est justifié par les auteurs. Il est cohérent par rapport à la pathologie étudiée et à sa prise en charge.

► L'estimation de la proportion de patients dans les états du modèle

La stratégie de recherche documentaire et les critères de sélection des études utilisées comme données sources du modèles sont présentés par les auteurs. Les rapports de la revue de la littérature et de la méta-analyse en réseau sont fournis. Les sources de données ayant permis d'estimer les proportions de patients dans les différents états du modèle sont présentées cependant les données sources ayant servi à conduire la méta-analyse sont insuffisamment rapportées. Il aurait été nécessaire de disposer d'un tableau récapitulatif mentionnant pour chaque essai, le nombre de patients finalement inclus dans la méta-analyse, les HRs de SG et de SSP en indiquant si les HR de SG ont été calculés après ajustement sur le cross-over (le cas échéant). Au vu des informations transmises, il semble que 2 des 3 HR de SG disponibles pour l'association dabrafenib-trametinib ont été obtenus après ajustement sur le cross-over ainsi que les HR de SG des anti-BRAF en monothérapie. En revanche, il est à noter que les données de SG sur les anti-PD1 proviennent des analyses disponibles avant cross-over.

La méthode statistique utilisée pour la méta-analyse est insuffisamment justifiée. En effet, cette méthode est fondée sur l'hypothèse des risques proportionnels, laquelle hypothèse n'est pas vérifiée par les auteurs. Par conséquent, la validité des estimations obtenues n'est pas assurée.

Les auteurs posent un certain nombre d'hypothèses pour réaliser la méta-analyse dont certaines posent question, en particulier le fait de considérer que le statut mutationnel BRAF est une covariable d'interaction avec l'effet traitement des anti-PD1. Cette hypothèse n'est pas validée : les données disponibles pour l'étayer proviennent d'analyses en sous-groupes statistiquement non concluantes. Cette hypothèse a amené les auteurs à exclure de la méta-analyse l'essai Checkmate 066 qui compare nivolumab à la chimiothérapie et qui est le seul essai fournissant des données de survie globale pour nivolumab. Du fait de cette exclusion fondée sur une hypothèse non démontrée, les auteurs ont dû faire d'autres hypothèses sur la survie globale de nivolumab ne reposant, elles, sur aucune donnée clinique. L'exclusion des patients BRAF non muté des essais sur les anti-PD1 a conduit à prendre en compte dans la méta-analyse un nombre limité de patients par rapport aux essais (par exemple 19,5% des patients de l'essai sur pembrolizumab). Par ailleurs, lorsque la randomisation n'était pas stratifiée sur le statut mutationnel BRAF, le bénéfice de la randomisation n'entrait plus en compte pour l'estimation de l'effet traitement utilisé dans la méta-analyse, ce qui était le cas des essais Checkmate 066 et Keynote-006. De plus, ce choix d'exclure les patients BRAF non muté n'est pas cohérent au sein du réseau puisque l'essai mettant en relation les anti-PD1 avec le reste du réseau, inclut des patients quel que soit leur statut BRAF. En conclusion, la validité des données cliniques sur les anti-PD1 utilisées dans la méta-analyse pose donc question. Afin de pouvoir évaluer l'impact sur le résultat du modèle des hypothèses faites sur ces données cruciales, il aurait été souhaitable de considérer une méta-analyse intégrant l'intégralité des données disponibles sur les anti-PD1. Enfin, les résultats de la méta-analyse ne sont pas discutés par les auteurs, notamment le HR de survie globale de pembrolizumab vs vemurafenib qui est égal à 0,77 avec un intervalle de crédibilité à 95% compris entre 0,31 et 1,89. Ce résultat qui semble défavorable à pembrolizumab est également appliqué à nivolumab. Il est à noter que la largeur de l'intervalle de crédibilité rend compte du faible nombre de patients pris en compte dans la méta-analyse pour pembrolizumab. D'une façon générale, compte tenu de la faiblesse du réseau en termes de nombre d'essais l'alimentant, la robustesse des estimations est limitée et la validité des données utilisés dans le modèle sur les anti-PD1 est très discutable du fait des hypothèses posées et non testées en analyse de sensibilité.

L'hypothèse faite sur l'équivalence d'effet entre ipilimumab + DTIC et ipilimumab est un choix conservateur. Néanmoins, si l'essai Checkmate 066 sur nivolumab avait été pris en compte, cela aurait permis de disposer d'une comparaison directe vs chimiothérapie et de tester la cohérence des estimations de la boucle fermée ainsi formée NIVO-DTIC-IPI+DTIC.

Critique sur les extrapolations

Les auteurs font le choix d'appliquer sur tout l'horizon temporel les courbes de suivi sans progression estimées sur 5 ans. Cependant, comme le mentionnent les auteurs, il est attendu que ce choix ait peu d'impact puisqu'une proportion limitée de patients n'ont pas encore progressé à 5 ans (15% pour les inhibiteurs de BRAF en association et moins de 5% pour les autres traitements).

Concernant la survie globale, les auteurs utilisent jusqu'à 5 ans, les courbes paramétriques construites à partir des données des essais qui ont un suivi de moins de 2 ans dans tous les cas. Les auteurs n'ont pas discuté la pertinence des données de survie globale extrapolées à partir de ces courbes entre 2 ans et 5 ans. Au-delà de 5 ans, l'utilisation des données du registre américain est justifiée compte tenu qu'il s'agit des seules données épidémiologiques à long terme disponibles par stade de mélanome.

► **L'estimation des probabilités d'événements indésirables**

Les auteurs justifient le fait de ne considérer que les événements indésirables de sévérité de grade supérieur à 3. Selon eux, les événements indésirables de grade 1 et 2 (au vu des définitions du Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) sont des événements ayant un impact léger ou modéré et qui ne nécessitent pas d'hospitalisation. Leur impact en termes de coûts de prise en charge et de qualité de vie est alors jugé comme limité. Par ailleurs, les auteurs montrent que le pourcentage d'événements indésirables de grade 1 et 2 entre les traitements est relativement proche.

Les événements indésirables sont intégrés dans le modèle sous la forme d'un taux d'incidence annualisé fondé sur la durée de suivi des essais et appliqué jusqu'à ce que la maladie progresse. Les auteurs mentionnent que cette méthode d'ajustement peut comporter des biais et notamment une surestimation du taux d'événement du fait que l'occurrence des événements n'est pas nécessairement linéaire et peut varier selon la nature de l'événement. Par exemple, certains événements comme les neutropénies apparaissent plutôt en début de traitement et d'autres peuvent apparaître de manière plus régulière (nausées, vomissements).

Une analyse de sensibilité testant le pourcentage d'événements indésirables sans ajustement sur la durée de suivi des essais aurait permis de mesurer l'impact potentiel de ces biais sur les résultats de l'évaluation.

4.4 Mesure et valorisation des états de santé

4.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs

► **Méthode et données**

Utilités liées aux états du modèle

Source de données

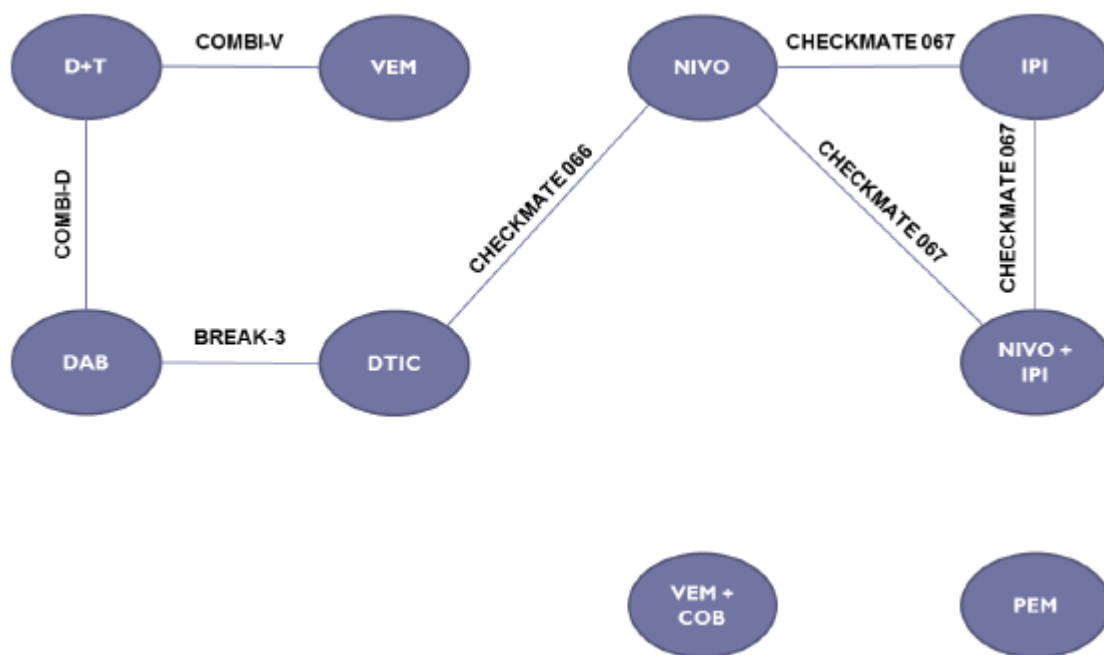
Les scores d'utilités et par conséquent les décréments d'utilité appliqués dans les états pré progression et post-progression pour chacun des traitements sont estimés à partir d'une comparaison indirecte en réseau. Cette comparaison indirecte est réalisée dans l'objectif de pouvoir comparer les scores d'utilité de l'association dabrafenib-trametinib à tous les comparateurs pertinents envisagés dans l'évaluation.

Une recherche documentaire a été réalisée à partir de 3 bases (Embase, Cochrane et MEDLINE) afin de documenter les données d'utilité associées à chaque traitement pour les états pré et post progression. Cette recherche, menée en juillet 2015, a permis d'identifier et conserver 12 études. Sur ces 12 études, seules 5 permettent de renseigner de façon qualitative les données d'utilité des différents traitements :

- 5 essais (COMBI-v, COMBI-d, BREAK 3, CHECKMATE 066 et CHECKMATE 067) pour les données d'utilité dans l'état pré-progression ;
- 4 essais (COMBI-v, COMBI-d, BREAK 3, CHECKMATE 066) pour les données d'utilité dans l'état post-progression.

Les réseaux pour les états pré et post progression sont présentés Figure 6 et Figure 7.

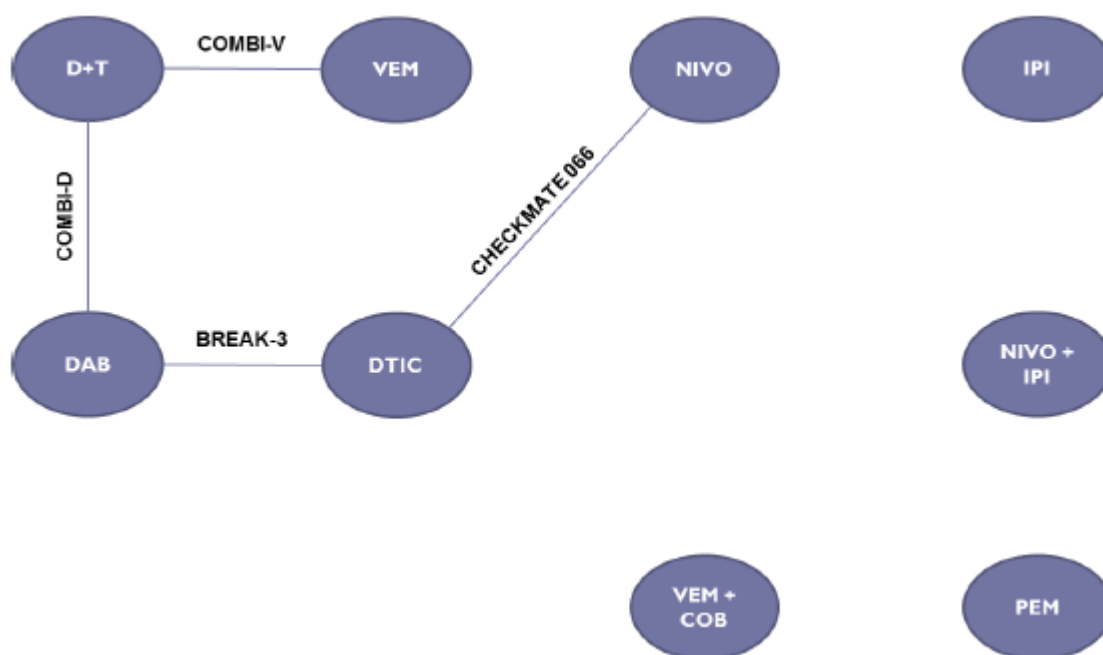
Figure 6. Réseau de la méta-analyse pour estimer les scores d'utilité dans le stade pré-progression.



L'essai METRIC (trametinib vs DTIC) n'a pas été retenu car trametinib ne sera pas utilisé en monothérapie. De même, l'essai CHECKMATE 069 (nivolumab-ipilimumab vs ipilimumab) n'a pas été retenu car seules les données d'utilité à la semaine 7 étaient disponibles.

Aucun essai ne permet de renseigner le décrement d'utilité en pré-progression par rapport au score d'utilité à l'inclusion pour les traitements pembrolizumab et vemurafenib-cobimetinib.

Figure 7. Réseau de la méta-analyse pour estimer les scores d'utilité dans le stade post-progression



Aucun essai ne permet d'inclure les traitements nivolumab-ipilimumab, ipilimumab, pembrolizumab et vemurafenib-cobimetinib dans le réseau « post-progression ». L'essai CHECKMATE 067 n'a pas recueilli les données d'utilité dans les états post-progression.

Dans les essais sélectionnés, les données de qualité de vie ont été collectées à partir du questionnaire EQ-5D à différents temps d'évaluation (jusqu'à la semaine 80 ou 68 selon le bras dans l'essai COMBI-v, semaine 56 dans COMBI-d, semaine 15 dans BREAK 3, semaine 67 ou 43 selon le bras dans CHECKMATE 066, semaine 67 dans CHECKMATE 067). Les matrices de pondération françaises n'ont pas pu être utilisées, compte tenu de la méthode adoptée de comparaisons indirectes. Les scores intégrés dans le modèle correspondent donc à des scores évalués sur la population anglaise.

Dans chaque essai, les variations moyennes d'utilité par rapport au score d'utilité à l'inclusion ont été calculées pour chacun des bras et ont été intégrées dans les comparaisons indirectes.

Le traitement pris comme référence est le vemurafenib avec un score d'utilité à l'inclusion de 0,720. Les comparaisons indirectes en réseau permettent d'estimer la variation moyenne du score d'utilité de chaque traitement en pré et post progression par rapport respectivement aux scores d'utilité du vemurafenib en pré et post progression. Le score d'utilité de vemurafenib est estimé dans l'essai COMBI-v à 0,719 en moyenne en pré-progression et à 0,664 en moyenne en post-progression.

Le modèle mis en œuvre est un modèle à effet fixe. Les résultats des comparaisons indirectes pour les autres traitements vs le vemurafenib sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8. Variation moyenne du score d'utilité de chaque traitement par rapport aux score d'utilité du vemurafenib en pré et post progression

	Moyenne	SD	2,5%	25%	50%	75%	97,5%
Variation des scores d'utilité par rapport au score d'utilité de vemurafenib en pré-progression							
Dabrafenib-trametinib	0,054	0,010	0,034	0,047	0,054	0,06	0,073
Dabrafenib	0,017	0,016	-0,014	0,007	0,017	0,028	0,048
DTIC	0,011	0,036	-0,06	-0,014	0,011	0,035	0,081
Nivolumab	0,043	0,037	-0,029	0,018	0,043	0,068	0,115

Nivolumab-ipilimumab	0,018	0,037	-0,055	-0,007	0,018	0,042	0,091
Ipilimumab	0,007	0,037	-0,065	-0,018	0,007	0,032	0,081
Variation des scores d'utilité par rapport au score d'utilité de vemurafenib en post-progression							
Dabrafenib-trametinib	0,151	0,034	0,086	0,129	0,152	0,174	0,218
Dabrafenib	0,141	0,055	0,033	0,105	0,141	0,178	0,249
DTIC	0,178	0,086	0,009	0,120	0,177	0,236	0,350
Nivolumab	0,202	0,090	0,028	0,141	0,201	0,263	0,381

Source : Dossier Industriel, Réponses aux questions techniques – Janvier 2016

L'analyse de l'hétérogénéité et de potentielles interactions entre les caractéristiques des études et les effets du traitement en termes de qualité de vie n'a pas été possible compte tenu du nombre limité d'essais dans les réseaux.

Données introduites dans le modèle

En l'absence d'essai permettant de renseigner la variation moyenne du score d'utilité en pré progression pour les traitements pembrolizumab et vemurafenib-cobimetinib, les hypothèses suivantes sont posées :

- le score d'utilité de pembrolizumab est identique à celui de nivolumab en pré-progression ;
- l'ajout du cobimetinib a un impact équivalent à l'ajout du trametinib dans l'association dabrafenib-trametinib, soit environ 5%.

En post-progression, les scores d'utilité obtenus avec les comparaisons indirectes pour les différents traitements (excepté pour le vemurafenib) sont supérieurs aux scores d'utilité à l'inclusion. Les auteurs concluent que les comparaisons indirectes, pour les scores d'utilité en post-progression, aboutissent à des résultats aberrants et ne sont pas robustes du fait d'un réseau trop pauvre. De ce fait, un score d'utilité identique à celui du vemurafenib en post-progression (0,664) est considéré pour tous les traitements.

Les scores d'utilité utilisés pour chaque traitement en pré et post-progression sont présentés dans le Tableau 9.

Tableau 9. Score d'utilité moyen

	Score d'utilité moyen	IC à 95%	
		Borne nasse	Borne haute
Score d'utilité en pré-progression			
Vemurafenib	0,719	0,685	0,752
Dabrafenib-trametinib	0,773	0,734	0,811
Dabrafenib	0,736	0,690	0,782
DTIC	0,730	0,651	0,808
Nivolumab	0,762	0,682	0,842
Nivolumab-ipilimumab	0,737	0,657	0,817
Ipilimumab	0,726	0,646	0,806
Vemurafenib-cobimetinib	0,756	0,706	0,806
Prembrolizuamb	0,762	0,682	0,842
Score d'utilité en post-progression (tous traitements)	0,664	0,607	0,722

Source : Dossier Industriel, Réponses aux questions techniques – Janvier 2016

Les scores d'utilité sont intégrés dans le modèle sous forme de décrétement d'utilité par rapport à l'état précédent :

- par rapport à la parfaite santé dans l'état pré-progression ;
- par rapport au score d'utilité en pré-progression dans l'état post-progression.

Tableau 10. Décréments d'utilité moyen introduits dans le modèle

	Décrément d'utilité moyen	IC à 95%	
		Borne nasse	Borne haute
Décrément en pré-progression vs parfaite santé			
Vemurafenib	0,281	0,248	0,315
Dabrafenib-trametinib	0,227	0,189	0,266
Dabrafenib	0,264	0,218	0,310
DTIC	0,270	0,192	0,349
Nivolumab	0,238	0,158	0,318
Nivolumab-ipilimumab	0,263	0,183	0,343
Ipilimumab	0,274	0,194	0,354
Vemurafenib-cobimetinib	0,244	0,194	0,294
Prembrolizuamb	0,238	0,158	0,318
Décrément post-progression vs pré-progression	0,054	0,008	0,101

Source : Dossier Industriel, Réponses aux questions techniques – Janvier 2016

Désutilité liée au traitement

Aucune désutilité liée aux traitements et aux événements indésirables n'est pris en compte. Les auteurs considèrent que ces désutilités sont déjà prises en compte dans l'évaluation de la qualité de vie globale des patients qui attribue à chaque traitement une désutilité en phase de pré-progression.

► Résultats

L'association dabrafenib-trametinib est le traitement qui permet d'obtenir le gain de QALY et d'années de vie le plus important par rapport aux traitements comparés (Tableau 11). En termes de différentiel d'années de vie pondérées par la qualité de vie (sur un horizon temporel de 20 ans, actualisés à 4%), les auteurs estiment que l'association dabrafenib-trametinib représente un gain de :

- 1,084 QALY vs vemurafenib
- 0,857 QALY vs dabrafenib
- 1,735 QALY vs DTIC
- 0,516 QALY vs pembrolizumab
- 0,592 QALY vs nivolumab
- 0,144 QALY vs nivolumab-ipilimumab
- 0,251 QALY vs vemurafenib- cobimetinib

En termes de différentiel d'années de vie (sur un horizon temporel de 20 ans, actualisés à 4%), les auteurs estiment que l'association dabrafenib-trametinib représente un gain de :

- 1,352 an vs vemurafenib
- 1,042 an vs dabrafenib
- 2,279 an vs DTIC
- 0,624 an vs pembrolizumab
- 0,624 an vs nivolumab
- 0,333 an vs nivolumab-ipilimumab

Le gain en année de vie gagné de dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab est nul.

Tableau 11. QALY et années de vie sur un horizon temporel de 20 ans (résultats actualisés à 4%)

Traitement	QALY	Années de vie sans progression	Années de vie post-progression	Années de vie
Dabrafenib-trametinib	2,756	2,298	1,474	3,772
Vemurafenib	1,672	1,154	1,265	2,420
Dabrafenib	1,899	1,186	1,544	2,730
Pembrolizumab	2,240	1,508	1,640	3,148
DTIC	1,021	0,428	1,065	1,493
Nivolumab	2,164	0,734	2,414	3,148
Nivolumab-ipilimumab	2,612	1,436	2,336	3,772
Vemurafenib-cobimetinib-	2,505	2,402	1,037	3,439

4.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

► Méthode et données

Les sources utilisées pour valoriser les scores d'utilité associées aux différents traitements en fonction des états du modèle sont globalement bien décrites. Les essais inclus dans les comparaisons indirectes proviennent d'une revue systématique de la littérature et les auteurs mentionnent la fréquence de recueil des données de qualité de vie dans chacun des essais cliniques retenus et pour chaque bras de traitement.

Cependant, quelques éléments ne sont pas présentés ou manquent de justification :

- L'exclusion de certaines études, notamment Keynote 006 et Keynote 002 pour le pembrolizumab, n'est pas justifiée. Les auteurs indiquent seulement l'absence d'études à intégrer dans le réseau pour pembrolizumab.
- Les auteurs indiquent intégrer dans les comparaisons indirectes l'essai Checkmate 067. Cependant, cet essai n'apparaît pas dans le tableau des 12 études identifiées dans la revue de la littérature, ni dans le rapport de l'étude Paraxel.
- Les auteurs ne mentionnent pas le fait que les scores d'utilités extraits des essais sélectionnés n'ont pas été évalués uniquement sur des patients avec la mutation, notamment dans les essais Checkmate portant sur le nivolumab. Dans l'essai Checkmate 066, aucun patient n'est porteur de la mutation et dans l'essai Checkmate 067 le statut mutationnel est connu. Les auteurs ne justifient pas le fait que l'essai Checkmate 066 soit pris en compte dans les comparaisons indirectes pour estimer les scores d'utilité alors qu'il n'est pas pris en compte pour estimer l'efficacité, sur l'argument que cet essai ne comporte pas de patients présentant de mutation BRAF.

Concernant les comparaisons indirectes réalisées, la méthode est clairement détaillée ainsi que les données obtenues et intégrées dans le modèle. Les auteurs précisent que très peu d'études sont disponibles pour estimer les scores d'utilité pour chaque traitement dans l'état pré-progression, rendant ainsi impossible une analyse de l'hétérogénéité et des potentielles interactions entre l'effet du traitement et les caractéristiques des études. L'argument des auteurs est justifié dans la mesure où il n'y a qu'une seule étude pour chaque comparaison directe. Toutefois, une analyse qualitative de l'hétérogénéité aurait pu être réalisée (caractéristiques des patients dans les différents essais, qualité de recueil des données de qualité de vie).

Les auteurs réalisent des analyses de sensibilité en prenant en compte les intervalles de confiance des décréments d'utilité en pré-progression obtenus pour chaque traitement. Les résultats de ces analyses montrent que les variations des décréments d'utilité ont un impact important sur les résultats

Par ailleurs, les auteurs testent une hypothèse unique de décrétement d'utilité en pré-progression (décrétement de vemurafenib de 0,281 en pré-progression vs la parfaite santé). Cette analyse permet de mesurer l'impact global des comparaisons indirectes sur les résultats de l'évaluation. Les résultats de cette analyse montrent que les résultats de santé (QALY) ont un impact important sur les résultats de l'évaluation et apportent de l'incertitude. Cette incertitude provient principalement du manque de fiabilité des estimations des scores d'utilité par la méta-analyse, compte tenu du peu de données disponibles.

Pour l'état post-progression, les auteurs jugent les comparaisons indirectes comme non robustes du fait que le score d'utilité moyen obtenu avec les comparaisons indirectes en post-progression était supérieur au score d'utilité à l'inclusion. Une discussion et interprétation de ce résultat contre-intuitif aurait été utile notamment du fait que si l'on revient aux scores d'utilités observés dans chacune des études, seule l'étude COMBI-v pour le bras dabrafenib-trametinib obtient un score d'utilité en post-progression supérieur au score initial. Ceci n'est pas observé dans les autres essais pour les autres traitements.

Les auteurs font l'hypothèse d'un taux constant γ compris à l'approche de la fin de vie dans l'état post-progression. Une approche fondée sur des utilités basées sur le temps restant jusqu'au décès prenant en compte une décroissance au cours du temps, reflèterait davantage la diminution de qualité de vie en lien avec la détérioration de l'état clinique. Cependant, le choix fait par les auteurs de scores d'utilité constants au cours du temps apparaît comme conservateur puisque les bénéfices de survie globale pour dabrafenib-trametinib sont supérieurs à ceux des autres comparateurs.

Enfin, aucune désutilité associée aux événements indésirables n'est prise en compte. Les auteurs justifient ce choix par le fait que l'évaluation globale de la qualité de vie associée à chaque traitement en pré-progression et post-progression prend déjà en compte ces événements. Ce choix permet en effet d'éviter un double comptage des désutilités.

► **Présentation des résultats**

Les scores d'utilité et décrétements d'utilités associés à chaque état de santé, qui sont intégrés dans le modèle, sont clairement présentés par les auteurs. Les années de vie et les QALY cumulés par traitement sont présentés. Les années de vie totales gagnées en fonction de l'état de santé (sans progression et post progression) par traitement sont également présentées.

Les auteurs ne discutent pas la cohérence des résultats obtenus par rapport aux données de vie réelle sur la durée de vie.

4.5 Mesure et valorisation des coûts

4.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs

► Coûts pris en compte

L'analyse a été menée du point de vue collectif en incluant uniquement les coûts médicaux directs.

Les différentes catégories de coûts prises en considération sont les suivantes :

- coûts d'acquisition des produits ;
- coûts des examens médicaux spécifiques à l'initiation et l'administration des traitements ;
- coûts du suivi des patients associés aux états de santé pré-progression et post-progression ;
- coûts associés aux traitements des événements indésirables graves de grade 3 et plus ;
- coûts de fin de vie associés aux traitements palliatifs.

Les coûts ont été actualisés en €2015 à partir de l'indice Insee des prix à la consommation du secteur santé.

Le coût du test de recherche de la mutation BRAF n'a pas été pris en compte du fait qu'il est effectué chez tous les patients atteints d'un mélanome.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Coûts d'acquisition des traitements

Mesure des coûts

Les ressources consommées pour les traitements sont mesurées à partir des posologies figurant dans les protocoles des essais ou sur les RCP respectifs des différents médicaments étudiés. Pour les produits injectables dont les quantités à administrer dépendent du poids du patient (nivolumab, nivolumab-ipilimumab, pembrolizumab), un poids moyen de 70kg, basé sur celui de la population française, a été considéré. Aucune perte n'a été prise en compte pour ces produits.

Les posologies journalières et le nombre de jours par cycle de traitement sont présentés dans le Tableau 12.

Tableau 12. Posologies et durée des cycles

Traitement	Dosage par journée de traitement (mg)	Nombre de jours de traitement par cycle	Durée des cycles (jours)	Source
Dabrafenib/trametinib	300 / 2	28	28	COMBI-v, COMBI-d
Dabrafenib	300	28	28	COMBI -d
Vemurafenib	1 920	28	28	COMBI -v
DTIC	1 000 mg/m ²	1	21	RCP
Vemurafenib-cobimetinib-	60 / 1 920	21	28	RCP, COBRIM
Nivolumab	3mg / kg	1	14	RCP, CheckMate006
Nivolumab-ipilimumab	4 premières injections : 1mg/kg de nivolumab et 3mg/kg d'ipilimumab	1/1	21/21	RCP, CA209-004
	Puis : 3mg/kg de nivolumab	1	14	
Pembrolizumab	2mg/kg	1	21	RCP, KEYNOTE 006

En analyse de sensibilité, les auteurs ont testé un ajustement des doses consommées en prenant en compte l'index RDI (Relative Dose Index) qui permet de mesurer les consommations réellement observées dans les essais et ainsi prendre en compte les arrêts de traitement temporaire ou la possibilité que le patient continue le traitement au-delà de la progression. Cet ajustement n'a été possible que pour le dabrafenib-trametinib (RDI=0,87/0,92), le dabrafenib (RDI=0,88), le vemurafenib (RDI=0,8) et le DTIC (RDI=0,83). Pour les autres traitements, des hypothèses sont posées.

Valorisation des coûts

Les coûts d'acquisition de dabrafenib et vemurafenib sont valorisés par les prix publics toutes taxes comprises (PPTTC) à partir de la base des médicaments et informations tarifaires disponibles sur le site de l'assurance maladie.

Le prix revendiqué pour l'association dabrafenib-trametinib est de [REDACTED] € TTC pour 30 jours de traitement. Ce prix comprend :

- Le prix revendiqué de trametinib de [REDACTED] €TTC
- Le prix du dabrafenib XXXXXX €TTC, prenant en compte [REDACTED]

Des variations de prix de cette association de +5% ([REDACTED] €), -5% ([REDACTED] €) et -26% ([REDACTED] €) sont testées en analyse de sensibilité.

Le prix du dabrafenib en monothérapie prend également en compte cette baisse de 10%.

Pour les anti-PD1 dont le prix n'est pas encore publié (nivolumab et pembrolizumab), le prix d'ATU a été retenu avec un taux de TVA de 2,1% considérant que ces deux produits seront inscrits sur la liste en sus. Pour cobimetinib, dont le prix n'est pas encore publié, le prix ATU est également pris en compte. Pour ces produits dont le prix n'est pas encore publié, des analyses de sensibilité sont réalisées (-30% , +5%).

DTIC (dacarbazine) étant uniquement inscrit sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et n'étant pas inscrit sur la liste des spécialités en sus du séjour, son prix n'est pas rendu public sur le site de l'assurance maladie. Son coût d'acquisition est pris en compte dans le coût d'administration.

Tableau 13. Coûts d'acquisition des traitements

Traitement	Conditionnement	Coût par boîte PPTTC	Coût PPTTC/mg
Dabrafenib (Tafinlar)	Boîte de 120 cp de 75mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Trametinib (Mekinist)	Boîte de 30 cp de 2mg	[REDACTED] *	[REDACTED]
Vemurafenib (Zelboraf)	Boîte de 56 cp de 240 mg	1 772,96	0,1319
Cobimetinib (Cotellic)	Boîte de 63 cp de 20mg	[REDACTED] **	[REDACTED]
Nivolumab (Opdivo)	4ml/40mg ou 10ml/100mg	[REDACTED] **	[REDACTED]
Pembrolizumab (Keytruda)	50 mg poudre	[REDACTED] **	[REDACTED]
Ipilimumab (Yervoy)	50 mg	3 573,5	71,47
DTIC (Déticène)	-	-	-

*Prix revendiqué

**En l'absence de données publiées, les prix mentionnés dans le modèle sont de simples hypothèses de travail

Coûts d'initiation des traitements

Mesure des coûts

Les examens réalisés à l'instauration des traitements proviennent des RCP des différents produits. Il s'agit des examens réalisés à l'instauration du traitement et jusqu'à 1 mois après le début du traitement : biologie, imagerie / explorations fonctionnelles, consultations.

Un taux moyen de dépassement sur les honoraires est pris en compte pour chaque examen. Ce taux est calculé en fonction de la spécialité médicale à partir des données du Système National Inter-Régime de 2013 (rapport entre les honoraires totaux en 2013 et les honoraires totaux sans dépassement en 2013, par spécialité). Il est de 25,14% pour la dermatologie, de 5,56% pour la radiologie et de 4,28% pour la cardiologie. Ce taux est considéré comme équivalent pour les consultations par spécialité et les examens.

Valorisation des coûts

Les examens de biologie sont valorisés à partir de la nomenclature des actes de biologies médicales (NABM) en termes de cotation et par les tarifs conventionnels disponibles sur le site de l'assurance maladie (valeur du B). Le coût du coefficient B est de 0,27€. Le coût des examens de biologie est estimé à 17,01€ pour le bilan thyroïdien et à 18,09€ pour le bilan hépatique, avec prise en compte des suppléments pour le prélèvement, le forfait pré-analytique et le forfait sécurité (8,64€). La réalisation d'au moins un bilan biologique (thyroïdien et/ou hépatique) concerne tous les traitements.

Les examens d'imagerie sont valorisés à partir des tarifs conventionnels disponibles dans la CCAM, soit un tarif de :

- 346,71€ pour la réalisation de la scintigraphie myocardique. Ce coût comprend le tarif de l'acte (acte DAQL002 = 266,19€), auquel s'ajoute le taux de dépassement de cardiologie de 4,28% (11,39€) et un forfait scintigraphie (69,13€). Cet examen est réalisé à l'instauration et le 1^{er} mois pour les associations dabrafenib-trametinib et vemurafenib-cobimetinib.
- 146,62€ pour la réalisation d'un scanner thoracique/crânien on abdominal/pelvien et de 213,96€ lorsque les deux scanners sont réalisés. Ce coût comprend le tarif de l'acte (acte ACQH002 ou ZCQH001=50,54€), auquel s'ajoute un taux de dépassement de radiologie de 5,56% (2,81€) et un forfait technique (93,27€, avec un abattement de 85% sur la facturation du second forfait). Ces examens sont réalisés pour le dabrafenib, le vemurafenib et l'association dabrafenib-trametinib.
- 44,07€ pour la réalisation de l'ECG. Ce coût comprend le tarif de l'acte (acte DEQP003=14,26€), auquel s'ajoute un taux de dépassement de cardiologie de 4,28% (0,61€) et le tarif d'une consultation chez un cardiologue (28€ + 1,20€ de dépassement). Cet examen est réalisé à l'instauration et le 1^{er} mois pour le dabrafenib, le vemurafenib et les associations dabrafenib-trametinib.

Les examens cliniques réalisés au moment d'une consultation (examen tête/cou, dermatologique, ophtalmologique, anal/pelvien, et mesure de la tension artérielle) ne font pas l'objet d'une valorisation spécifique ; ils sont considérés comme inclus dans le coût des bilans de suivi.

Au total, le coût associé à l'instauration des traitements est appliqué au premier cycle de l'état pré-progression. Il est de 1 014€ pour l'association dabrafenib-trametinib, 254€ pour le vemurafenib, 320€ pour le dabrafenib, 17,01€ pour le nivolumab, 35,1€ pour l'association nivolumab-ipilimumab, 711,51€ pour l'association cobimetinib-vemurafenib et 35,1€ pour le pembrolizumab.

Coût d'administration des traitements

Mesure des coûts

Les traitements trametinib, dabrafenib, vemurafenib et cobimetinib sont des traitements s'administrant par voie orale. Aucune ressource pour leur administration n'est nécessaire.

En revanche, l'administration du DTIC (dacarbazine), ipilimumab, nivolumab et pembrolizumab se fait par voie intraveineuse et nécessite une hospitalisation de jour. Pour mesurer les ressources consommées pour l'administration, les auteurs ont réalisé une analyse du PMSI MCO 2014 en sélectionnant les séjours ayant un GHM 28Z17Z « Chimiothérapie pour affection non tumorale, en séances » et en distinguant les volumes de séjours réalisés dans les établissements publics et privés (68% et 32% respectivement).

Les auteurs prennent également en compte un coût de transport dans le cadre de la séance en hospitalisation de jour pour l'administration des traitements intraveineux.

Valorisation des coûts

Le coût d'administration du DTIC (dacarbazine), ipilimumab, nivolumab et pembrolizumab est valorisé par le coût de production disponible dans l'ENCC de 2013 pour les établissements publics et privés, en prenant en compte les coûts de structure afin de tenir compte de la perspective collective. Les coûts des médicaments / DM facturables en sus sont retranchés du coût de production du séjour.

Le coût d'administration des traitements intraveineux est estimé en pondérant le coût de production du GHM 28Z17Z pour les établissements publics et privés par le volume respectif d'activité. Le coût moyen pondéré d'administration du DTIC est alors de 356,96€ (en €2015).

Les coûts des transports sont valorisés à partir d'un rapport de la Cour des comptes de 2012 sur les transports de patients à la charge de l'assurance maladie en 2010. Un coût moyen de 37,92€ par trajet est estimé à partir de données globales de patients français (non spécifique des patients atteints de mélanome) pour des transports assis professionnalisés (TAP) représentés par les Véhicules Sanitaires Légers (VSL) ou les taxis. Le coût moyen par déplacement (aller-retour) est ainsi estimé à 78,54€ (en €2015).

Coûts de suivi associés aux états de santé

- **Coûts liés au suivi de la maladie**

Mesure des coûts

Les coûts liés au suivi de la maladie proviennent de l'étude MELISSA (16). Cette étude portait sur les patients atteints de mélanome avancé-métastatique naïfs de chimiothérapie dans les deux années précédant l'inclusion. L'objectif était d'estimer le coût moyen par patient-année des hospitalisations liées à la progression de la maladie (pré et post progression), des chimiothérapies/immunothérapies (ipilimumab et fotemustine), des événements cliniques liés aux thérapies ciblées, des soins palliatifs et des transports. Cette estimation repose sur une analyse des données du PMSI-MCO de 2011, 2012 et 2013. 63 268 séjours ont été identifiés, concernant 8 862 patients. Les hospitalisations dans les champs SSR et HAD des patients ainsi sélectionnés en MCO ont également été recherchées.

Valorisation des coûts

Les coûts ont été estimés dans l'étude MELISSA à partir des coûts de production de l'ENCC, avec prise en compte des coûts des molécules onéreuses inscrites sur la listes en sus (fichier FICHCOMP) et retranchement du poste de coût des médicaments facturables en sus dans l'ENCC.

Afin de renseigner les coûts liés au suivi de la maladie, les auteurs ont pris en compte les coûts estimés des événements cliniques liés aux thérapies ciblées et des transports. Le coût mensuel est estimé à 399,67€ en pré-progression et à 946,92€ en post-progression.

- **Coûts liés au suivi des traitements**

Mesure des coûts

Un coût de surveillance est pris en compte pour les associations dabrafenib-trametinib et vemurafenib-cobimetinib. Les examens à réaliser proviennent des RCP des produits : une surveillance de la FEVG est recommandée tous les 3 mois, ce qui nécessite la réalisation d'une scintigraphie 4 fois par an.

Valorisation des coûts

La scintigraphie est valorisée à partir du tarif conventionnel disponible dans la CCAM (acte DAQL002 = 266,19€), auquel s'ajoute le taux de dépassement de cardiologie de 4,28% (11,39€) et un forfait scintigraphie (69,13€), soit un coût total de l'examen de 346,71€.

Le coût mensuel de suivi des associations dabrafenib-trametinib et vemurafenib-cobimetinib sur toute la prise du traitement s'élève à 115,45€.

En analyse de sensibilité, les auteurs testent des coûts de suivi associés aux états de santé (comprendant le coût de suivi de la maladie et le coût de suivi des traitements) provenant d'avis de deux experts. A partir d'un questionnaire, ils ont renseigné les consultations, examens de biologie, imagerie et explorations fonctionnelles réalisés avant, pendant et après le traitement. Le suivi, quel que soit le traitement, comprend une consultation dermatologique mensuelle, un bilan biologique (bilan sanguin, hépatique et de la fonction rénale) mensuel et un bilan d'extension des métastases (TDM thoracique, abdominal, pelvien et crânien) tous les 2 mois. Ces consultations, bilans et actes d'imagerie peuvent être réalisés en consultation externe ou en hospitalisation de jour. Les auteurs considèrent que le suivi est réalisé dans 85% des cas en consultation externe et dans 15% des cas dans le cadre d'une hospitalisation de jour. Ces coûts sont valorisés par les tarifs conventionnels, auxquels est ajouté un taux moyen de dépassement ou par les coûts de production

En analyse de sensibilité, les coûts de suivi suivants sont ainsi testés : 274,67€ en pré-progression pour les associations dabrafenib-trametinib et vemurafenib-cobimetinib et 241,30€ pour les autres traitements, 309,20€ en post-progression quel que soit le traitement.

Coût de la gestion des événements indésirables associés au traitement

Mesure des coûts

Les événements indésirables pris en compte sont ceux de grade 3 et plus recensés dans la revue systématique de la littérature. Tous les événements indésirables sont considérés comme étant pris en charge en hospitalisation et sont mesurés à partir du PMSI 2014. Les séjours correspondants ont été sélectionnés sur la base du diagnostic principal et regroupé selon leur GHM.

Valorisation des coûts

Les coûts des événements indésirables considérés sont valorisés par les coûts de production de l'ENCC 2013, pondérés pour les effectifs dans les différents GHM, et la répartition dans les établissements publics et privés. Les coûts de structure sont pris en compte et ajoutés aux coûts totaux de production des séjours.

Un coût de transport de 78,5€ (en €2015) est ajouté à chaque hospitalisation pour événement indésirable.

Tableau 14. Coûts des événements indésirables de grade 3 et plus

	Coût moyen (2013)	Coût moyen (actualisé 2015, index2013-2015 : 1,007) (*)	Coût de transport (actualisé 2015)	Total coût EI
Réactions cutanées/sous-cutanées Grade 3/4	1 658	1 670	78,5	1 748
Carcinome épidermoïde cutané Grade 3/4	1 778	1 791		1 869
Trouble du système immunitaire Grade 3/4	3 685	3 711		3 790
Diarrhée Grade 3/4	1 512	1 522		1 601
Troubles gastro-intestinaux Grade 3/4	1 512	1 522		1 601
Rash Grade 3/4	1 658	1 670		1 748
Troubles du système nerveux 3/4	3 742	3 768		3 847
Arthralgies/Douleurs articulaires Grade 3/4	1 722	1 734		1 812
Colites Grade 3/4	1 697	1 708		1 787
Fatigue Grade 3/4	-	-		
Fièvre Grade 3/4	1 913	1 927		2 005
Photosensibilité/phototoxicité Grade 3/4	1 078	1 085		1 164
Neuropathies périphériques Grade 3/4	3 742	3 768		3 847
Cardiotoxicité Grade 3/4	5 431	5 469		5 547
Déshydratation Grade 3/4	3 663	3 689		3 767
Vomissements Grade 3/4	1 326	1 335		1 413
Lésions cutanées prolifératives/Hyperkératose Grade 3/4	1 778	1 791		1 869
Perte d'appétit Grade 3/4	-	-		
Céphalées Grade 3/4	1 250	1 259		1 337
Nausées Grade 3/4	1 326	1 335		1 413
Hypokaliémies Grade 3/4	2 280	2 296		2 375
Constipation Grade 3/4	1 156	1 164		1 242
Hépatotoxicité Grade 3/4	3 443	3 467		3 546
Uvéite Grade 3/4	1 657	1 669		1 747
Syndrome main-pied Grade 3/4	2 444	2 461		2 540
Sepsis Grade 3/4	6 478	6 524		6 602

Source : Dossier Industriel, Réponses aux questions techniques – Janvier 2016

Coûts de fin de vie

Les coûts de soins palliatifs sont mesurés à partir de l'étude MELISSA réalisée chez des patients atteints de mélanome avancé-métastatique naïfs de chimiothérapie dans les deux années précédant l'inclusion. Ce coût est estimé à 19 894€ après progression de la maladie et est imputé une fois au moment du passage de l'état post-progression à l'état décès.

En analyse de sensibilité, les auteurs prennent en compte les données publiées dans l'étude MELODY (11) qui estime le coût des soins palliatifs à 5 198€ (€2009), soit 5 276€ (en €2015).

Coûts des traitements de 2^{ème} ligne en post-progression

Dans l'analyse de référence, le modèle ne prévoit pas de traitement de 2^{ème} ligne après progression bien que des données soient disponibles dans les essais COMBI-v et COMBI-d. L'industriel justifie son choix par le fait que les traitements administrés en post-progression sont hétérogènes et difficilement intégrable sans prendre en compte le traitement initial. De plus, l'industriel note un souci de transposabilité dans le contexte français du fait que certains traitements seraient alors utilisés hors AMM.

Seul un coût de suivi de la maladie est alors pris en compte pour l'état post-progression.

► Résultats de l'analyse de coût

Les résultats de l'analyse de coûts sont présentés Tableau 15.

Tableau 15. Coûts par postes de consommation de soins sur l'horizon temporel, actualisés à 4%, sans effet de classe

Traitements	Coût de traitement	Coût d'administration	Coût des EI	Coût de suivi (survie sans progression)	Coût de suivi (progression)	Total
Dabrafenib-trametinib	██████	██████	██████	██████	██████	434 167
Vemurafenib	109 449	0	2 216	5 790	32 468	149 923
Dabrafenib	██████	██████	██████	██████	██████	137 305
Pembrolizumab	██████	██████	██████	██████	██████	183 624
DTIC	0	3 382	220	2 051	31 140	36 793
Nivolumab	██████	██████	██████	██████	██████	115 939
Nivolumab-ipilimumab	██████	██████	██████	██████	██████	226 107
Vemurafenib-cobimetinib	██████	██████	██████	██████	██████	477 585

Source : Dossier Industriel, Réponses aux questions techniques – Janvier 2016

4.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

► Coûts pris en compte

Les postes de coûts intégrés dans le modèle sont clairement présentés et justifiés. Toutes les ressources pouvant être consommées dans la prise en charge du mélanome avancé sont prise en compte, seule l'estimation des coûts de suivi de la maladie posent question (cf. ci-dessous).

L'honoraire de dispensation n'est pas pris en compte pour chaque boîte de médicament délivrée en officine pour dabrafenib, vemurafenib, et les associations dabrafenib-trametinib et vemurafenib-cobimetinib. L'impact sur les résultats de cette non prise en compte est jugé comme nul.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Mesure des coûts

Les méthodes et les sources de données utilisées sont clairement décrites par les auteurs.

Les coûts de suivi de la maladie proviennent de l'étude MELISSA qui estime un coût pour les événements cliniques liés aux thérapies ciblées. Les auteurs ne précisent pas ce que recouvrent ces événements cliniques. Il semblerait que ces événements soient des hospitalisations pour événements indésirables liés aux traitements pris. Dans ce cas, les coûts des événements indésirables, associés dans l'étude MELISSA aux chimiothérapies et immunothérapies (nivolumab et fotémustine), sont alors pris en compte et valorisés à deux reprises. Les auteurs n'explicitent pas le choix de prendre en compte ce poste de coûts « événements cliniques liés aux thérapies ciblées » sachant qu'un autre poste de coûts « hospitalisation pour mélanome » a été estimé dans l'étude MELISSA en distinguant les états de santé pré-progression et post-progression.

De part ce choix, le coût de suivi de la maladie, notamment les hospitalisations pour mélanome et les examens à réaliser pour analyser l'évolution de la maladie (en consultation externe ou en ville), ne sont pas pris en compte. Les auteurs ont mentionné que les examens cliniques réalisés au moment d'une consultation (examen tête/cou, dermatologique, ophtalmologique, anal/pelvien, et mesure de la tension artérielle) ne faisaient pas l'objet d'une valorisation spécifique car ils étaient considérés comme inclus dans le coût des bilans de suivi. Cependant, les bilans de suivi ne semblent pas être pris en compte et valorisés.

L'analyse de sensibilité prenant en compte l'avis de deux experts pour estimer les coûts associés aux états de santé ne modifient pas les résultats. Cependant, cette méthode de mesure des coûts ne distingue pas les ressources consommées pour le suivi des traitements (examens à réaliser dans le RCP pour la toxicité...) et celles pour le suivi de la pathologie qui dépendent du statut du traitement (traitement ou non) et de l'état de santé (pré ou post progression) et ce indépendamment du traitement reçu. De plus, les hospitalisations pour mélanome ne sont pas prises en compte.

Les coûts de suivi, indépendamment des traitements pris, auraient pu être estimés à partir des recommandations de prise en charge de l'INCa et de la HAS, des données de la littérature et des données de registre français (cohorte MELBASE). Il n'est pas possible de savoir si la façon dont a été estimé le coût de suivi associés aux états de santé amène à une sous-estimation ou une sur-estimation de ce poste de coûts.

Par ailleurs, plusieurs conditionnements sont disponibles pour le dabrafenib : une boîte de 120 comprimés de 75 mg et une boîte de 120 comprimés de 50mg. Les auteurs utilisent le conditionnement avec les comprimés de 75 mg, sans justification. Avec ce conditionnement, le prix au mg est moindre. L'impact de ce choix sur les résultats est supposé être faible.

Enfin, aucun traitement n'est pris en compte en 2^{ème} ligne dans l'état post-progression. Les auteurs précisent qu'il n'y avait pas de données dans la littérature pour justifier la prise en compte d'un traitement plutôt qu'un autre susceptible d'être administré en seconde ligne en post-progression en vie réelle, tout en respectant les autorisations AMM. Cependant, des hypothèses sur la durée de traitement avant et après progression de la maladie auraient pu être testées. En vie réelle, le traitement peut être arrêté même si la maladie n'a pas progressé. Les auteurs ont testé en analyse de sensibilité l'utilisation des doses réelles consommées afin de prendre en compte des arrêts de traitement temporaires ; mais ces données ne prennent pas en compte les arrêts complets des traitements.

Valorisation des coûts

Les méthodes pour valoriser les différents coûts sont clairement décrites par les auteurs et sont conformes aux recommandations du guide méthodologique.

Calcul des coûts

Le calcul des coûts est présenté de façon détaillée pour chacun des postes de coût pris en compte dans le modèle.

► Résultats de l'analyse de coût

Les résultats de l'analyse de coût sont présentés de façon claire et détaillée par les auteurs. Seuls les coûts de fin de vie (soins palliatifs) ne sont pas présentés. Les auteurs ne précisent pas si ces coûts sont intégrés dans le poste des coûts de suivi post-progression.

Une différence importante est notée dans les coûts totaux de traitement entre les anti-PD1 nivolumab et pembrolizumab. Cette différence s'explique essentiellement par les données de survie sans progression introduites dans le modèle avec une durée de survie sans progression plus longue pour pembrolizumab. La critique formulée sur le manque de fiabilité des estimations des données cliniques s'applique ainsi également aux estimations des coûts de traitement qui sont liées aux données cliniques introduites dans le modèle.

4.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

4.6.1 Présentation par les auteurs

► Résultats de l'étude médico-économique

Les auteurs présentent les résultats de l'analyse de référence, réalisée sur un horizon temporel de 20 ans, dans une perspective collective et pour un prix revendiqué de l'association de dabrafenib-trametinib de [REDACTED] €.

Quatre traitements sont sur la frontière d'efficience : la dacarbazine, nivolumab, l'association nivolumab-ipilimumab et l'association dabrafenib-trametinib.

Ainsi, dans l'analyse de référence, le RDCR de nivolumab vs dacarbazine est de 69 193€ par QALY supplémentaire, il est de 246 337€/QALY supplémentaire pour l'association nivolumab-ipilimumab vs ipilimumab et de 1 437 359€/QALY supplémentaire pour l'association dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab.

Dabrafenib et vemurafenib sont dominés par le nivolumab, car plus coûteux et moins efficaces. Pembrolizumab est dominé au sens de la dominance généralisée par l'utilisation de nivolumab et nivolumab-ipilimumab. Enfin, l'association vemurafenib-cobimetinib est dominée par l'association dabrafenib-trametinib, car plus coûteux et moins efficace (surcoût de plus de 43 000€ et une perte de QALY de 0,251).

Tableau 16. Résultats de l'analyse de référence

Traitement	Coûts totaux (€)	QALYs totaux	Δ Coûts	Δ QALYs	RDCR (€/QALY)
Dacarbazine	36 793	1,021			-
Nivolumab	115 939	2,164	79 146	1,143	69 193
Nivolumab-ipilimumab	226 107	2,612	110 168	0,448	246 337
Dabrafenib - Trametinib	434 167	2,756	208 060	0,144	1 437 359

Source : Dossier Industriel, Réponses aux questions techniques – Janvier 2016

Dans l'analyse coût-efficacité complémentaire en années de vie gagnées, l'association dabrafenib-trametinib est dominée par nivolumab-ipilimumab (plus coûteuse et même efficacité, par hypothèse).

► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Des analyses de sensibilité déterministes, en scénario et probabilistes ont été réalisées afin d'explorer l'incertitude du modèle pour l'analyse de référence.

a) Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

Horizon temporel

A 5 ans, 10 ans et 15 ans, la frontière d'efficience est constituée des mêmes traitements que ceux qui composent la frontière d'efficience de l'analyse de référence. Les RDCR de l'association dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab sont estimés à 1 366 002€/QALY (-5%), 1 416 483€/QALY (-1%) et 1 430 945€/QALY (0%) respectivement à 5 ans, 10 ans et 15 ans. En revanche, les RDCR des autres traitements sont nettement augmentés avec une diminution de l'horizon temporel : +58%, +19% et +6% pour le RDCR de nivolumab vs DTIC à 5 ans, 10 ans et 15 ans, +86%, +26% et +8% pour le RDCR de nivolumab-ipilimumab vs nivolumab.

Une réduction de l'horizon temporel est en faveur du produit évalué mais l'impact est très faible sur son RDCR.

Taux d'actualisation

Avec un taux d'actualisation à 2,5%, la frontière d'efficience est constituée des mêmes traitements que ceux qui composent la frontière d'efficience de l'analyse de référence. Le RDCR de l'association dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab est estimé à 1 445 926€/QALY (+1%) avec un taux d'actualisation de 2,5%. En revanche, les RDCR des autres traitements varient entre -5% et -6%.

Une diminution du taux d'actualisation a un impact très faible sur les résultats.

b) Incertitude liée aux hypothèses de modélisation

Extrapolation des données de survie sans progression

Dans l'analyse de référence, une distribution gamma est utilisée pour modéliser la courbe de survie sans progression de référence de vemurafenib sur tout l'horizon temporel. L'analyse de sensibilité teste l'impact sur les résultats d'autres distributions :

- *Une distribution de Weibull*

Dans ce scénario, la frontière d'efficience est constituée des mêmes traitements que dans l'analyse de référence. Le RDCR de l'association dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab est estimé à 1 312 083€/QALY (- 9%).

L'utilisation d'une distribution de Weibull a un impact faible sur les résultats.

- *Une distribution log-logistique*

Dans ce scénario, la frontière d'efficience est constituée des mêmes traitements que dans l'analyse de référence. Le RDCR de l'association dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab est estimé à 1 415 231€/QALY (-2%).

L'utilisation d'une distribution log-logistique a un impact très faible sur les résultats.

- *Une distribution log-normale*

Dans ce scénario, la frontière d'efficience est constituée des mêmes traitements que dans l'analyse de référence. Le RDCR de l'association dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab est estimé à 1 392 523€/QALY (-3%).

L'utilisation d'une distribution log-normale a un impact très faible sur les résultats.

- *La distribution de Kaplan-Meier sur la durée de l'essai puis distribution gamma sur tout l'horizon temporel*

Dans ce scénario, la frontière d'efficience est constituée des mêmes traitements que dans l'analyse de référence. Le RDCR de l'association dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab est estimé à 1 459 229€/QALY (+2%).

L'utilisation de la distribution de Kaplan-Meier sur la durée de l'essai, suivie par une distribution gamma sur le reste de l'horizon temporel a un impact très faible sur les résultats.

En résumé, le choix de la distribution de référence de vemurafenib pour la survie sans progression a un impact très limité sur les résultats.

Extrapolation des données de survie globale

Dans l'analyse de référence, une distribution log-logistique est utilisée pour modéliser la courbe de survie globale de référence de vemurafenib jusqu'à 5 ans. L'analyse de sensibilité teste l'impact sur les résultats d'autres distributions :

- *Une distribution de Weibull*

Dans ce scénario, la frontière d'efficience est constituée des mêmes traitements que dans l'analyse de référence. Le RDCR de l'association dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab est estimé à 1 391 134€/QALY (-3%).

L'utilisation d'une distribution de Weibull a un impact très faible sur les résultats.

- *Une distribution log-normale*

Dans ce scénario, la frontière d'efficience est constituée des mêmes traitements que dans l'analyse de référence. Le RDCR de l'association dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab est estimé à 1 392 520€/QALY (-3%).

L'utilisation d'une distribution log-normale a un impact très faible sur les résultats.

- *Une distribution Gamma*

Dans ce scénario, la frontière d'efficience est constituée des mêmes traitements que dans l'analyse de référence. Le RDCR de l'association dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab est estimé à 1 392 520€/QALY (-3%).

L'utilisation d'une distribution Gamma a un impact très faible sur les résultats.

- *La distribution de Kaplan-Meier sur la durée de l'essai puis distribution log-logistique jusqu'à 5 ans*

Dans ce scénario, la frontière d'efficience est constituée des mêmes traitements que dans l'analyse de référence. Le RDCR de l'association dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab est estimé à 1 392 525€/QALY (-3%).

L'utilisation de la distribution de Kaplan-Meier sur la durée de l'essai, suivie par une distribution log-logistique jusqu'à 5 ans a un impact très faible sur les résultats.

En résumé, le choix de la distribution de référence de vemurafenib pour la survie globale a un impact très limité sur les résultats.

Hypothèse d'utilisation des doses réelles consommées dans les essais

Dans l'analyse de référence, les doses retenues sont celles issues des RCP des différentes produits. En considérant les doses réelles consommées observées dans les essais (RDI), à savoir une absence de continuité du traitement durant toute la phase de pré-progression, la frontière d'efficience est constituée des mêmes traitements que dans l'analyse de référence. Le RDCR de l'association dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab est estimé 1 383 614€/QALY, soit une réduction de 4% par rapport au RDCR de l'analyse de référence.

L'impact de cette hypothèse sur les résultats est relativement faible.

Hypothèse d'un décrétement d'utilité en pré-progression identique pour tous les traitements

En considérant un décrétement d'utilité dans l'état pré-progression identique pour tous les traitements (décrétement d'utilité de vemurafenib de 0,281 appliqué aux autres traitements), la frontière d'efficience est constituée des mêmes traitements que dans l'analyse de référence. Le RDCR de l'association dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab est estimé à 4 471 956€/QALY (+211%).

L'absence de prise en compte de différentiel dans les décrétements d'utilité liés aux traitements (et aux événements indésirables associés à chacun des traitements) a un impact très important sur les résultats de dabrafenib-trametinib et est en défaveur de l'association évaluée. En revanche, cette hypothèse a un impact très faible sur les RDCR des autres traitements.

Hypothèses sur les prix des traitements dont le prix n'est pas officiel

- *Prix de l'association dabrafenib-trametinib*

En analyse de référence, les auteurs ont testé le prix revendiqué de l'association dabrafenib-trametinib, soit un prix de █████ €. Des analyses de sensibilité sur les prix simulés pour l'association dabrafenib-trametinib sont représentés dans le tableau ci-dessous.

On observe une variation plus que proportionnelle des RDCR en fonction des prix simulés pour l'association dabrafenib-trametinib. Une diminution de 26% du prix de l'association dabrafenib-trametinib diminue de 48% le RDCR vs nivolumab-ipilimumab.

Tableau 17. Analyse de sensibilité sur les prix de l'association dabrafenib-trametinib

Coût pour 30 jours de traitement (€)	Constitution de la frontière d'efficience	RDCR dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab	% de variation du RDCR
Prix -26% (██████€)	Dacarbazine Nivolumab Nivolumab-ipilimumab Dabrafenib-trametinib	752 302€/QALY	-48%
Prix -5% (██████€)	Dacarbazine Nivolumab Nivolumab-ipilimumab Dabrafenib-trametinib	1 300 347€/QALY	-10%
Prix AR (██████€)	Dacarbazine Nivolumab Nivolumab-ipilimumab Dabrafenib-trametinib	1 437 359€/QALY	/
Prix +5% (██████€)	Dacarbazine Nivolumab Nivolumab-ipilimumab Dabrafenib-trametinib	1 574 371€/QALY	+10%

- Prix des traitements dont le prix n'est pas officiel : nivolumab, pembrolizumab, cobimetinib

En analyse de référence, les prix ATU des traitements dont le prix n'est pas encore publié sont pris en considération. En analyse de sensibilité, les auteurs testent pour le nivolumab, pembrolizumab et cobimetinib des variations de prix de +5% et -30%.

La variation des prix du pembrolizumab et de l'association vemurafenib-cobimetinib, n'a aucun impact sur les résultats puisque ces deux traitements ne sont toujours pas sur la frontière d'efficience. La variation du prix du nivolumab ne modifie pas les traitements présents sur la frontière d'efficience mais a un impact non négligeable sur les résultats et est en défaveur du produit évalué.

Pour une diminution de 30% du prix du nivolumab, le RDCR de nivolumab vs dacarbazine est estimé à 53 669€/QALY (-22%), le RDCR de nivolumab-ipilimumab vs nivolumab est estimé à 218 010€/QALY (-11%) et le RDCR de dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab est estimé à 1 647 552€/QALY (+15%).

c) Incertitude liée aux sources de données

Progression de la maladie évaluée selon les critères du comité de revue indépendant (BIRC)

En analyse de référence, l'évaluation de la progression est évaluée par les investigateurs. Ce choix était justifié par le fait que ces données étaient plus à même de refléter la pratique clinique. En analyse de sensibilité les données de progression provenant de l'évaluation effectuée par le comité de revue en aveugle sont testées. A partir de ces données de survie sans progression, une distribution de référence Gamma est utilisée sur tout l'horizon temporel.

L'utilisation de ces données ne modifie pas les traitements présents sur la frontière d'efficience. L'impact sur le RDCR de l'association dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab est faible

(1 533 715€/QALY, +7%), mais est plus important pour les autres traitements (+46% pour le RDCR de nivolumab vs DTIC et +21% pour le RDCR de nivolumab-ipilimumab vs nivolumab).

Coût de suivi des patients basé sur avis d'experts

En analyse de référence, les coûts de suivi selon l'état de pré et post-progression sont estimés à partir de l'étude MELISSA pour le coût de suivi de la maladie et des examens à réaliser (provenant des RCP) pour les coûts de suivi des traitements. En analyse de sensibilité, les auteurs testent des coûts de suivi associés aux états de santé (comprenant le coût de suivi de la maladie et le coût de suivi des traitements) provenant d'avis de deux experts. A partir d'un questionnaire, les deux experts ont renseigné les ressources consommées en distinguant la phase pré-progression et post-progression.

L'utilisation de cette source de données pour estimer les coûts de suivi en pré-progression a un impact très faible sur les résultats. Le RDCR de l'association dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab est estimé à 1 410 390€/QALY (-2%).

De même, l'utilisation de cette source de données pour estimer les coûts de suivi en post-progression a également un impact très faible sur les résultats. Le RDCR de l'association dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab est estimé à 1 482 909€/QALY (+3%).

Coût des soins palliatifs

En analyse de référence, les soins palliatifs, appliqués lors du passage de l'état post-progression au décès, proviennent de l'étude française MELISSA (2015). Cette étude estimait un coût de fin de vie de 19 894€. En analyse de sensibilité, les auteurs testent une autre source provenant de l'étude MELODY (2012) qui estimait un coût de fin de vie de 5 276€.

L'utilisation de cette source de données pour estimer le coût des soins palliatifs ne modifie pas les traitements sur la frontière d'efficacité et n'a aucun impact sur les résultats.

d) Incertitude liée à la variabilité des paramètres du modèle

L'impact de l'incertitude inhérente aux valeurs des principaux paramètres du modèle est exploré par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

- **Analyse de sensibilité déterministe**

Les paramètres testés et les variations des bornes appliquées sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 18. Variabilité des paramètres testée en analyse de sensibilité déterministe

Paramètres	Variabilité appliquée	
	Borne basse	Borne haute
Risque relatif de survie sans progression de dabrafenib-trametinib vs vemurafenib	Born inf 95% IC (source : comparaisons indirectes)	Born sup 95% IC (source : comparaisons indirectes)
Risque relatif de survie sans progression de dabrafenib vs vemurafenib		
Risque relatif de survie sans progression de pembrolizumab vs vemurafenib		
Risque relatif de survie sans progression de DTIC vs vemurafenib		
Risque relatif de survie sans progression de nivolumab vs vemurafenib		
Risque relatif de survie sans progression de nivolumab-ipilimumab vs vemurafenib		
Risque relatif de survie sans progression de vemurafenib-cobimetinib vs vemurafenib	Born inf 95% IC (source : comparaisons indirectes)	Born sup 95% IC (source : comparaisons indirectes)
Risque relatif de survie globale de dabrafenib-trametinib vs vemurafenib		
Risque relatif de survie globale de dabrafenib vs vemurafenib		
Risque relatif de survie globale de pembrolizumab vs vemurafenib*		
Risque relatif de survie globale de DTIC vs vemurafenib		
Risque relatif de survie sans progression de vemurafenib-cobimetinib vs vemurafenib		
Risque relatif de survie globale de nivolumab-ipilimumab vs vemurafenib	Hypothèse	Hypothèse
Décroissement d'utilité en pré-progression de dabrafenib-trametinib	Born inf 95% IC (source : comparaisons indirectes)	Born sup 95% IC (source : comparaisons indirectes)
Décroissement d'utilité en pré-progression de vemurafenib		
Décroissement d'utilité en pré-progression de dabrafenib		
Décroissement d'utilité en pré-progression de DTIC		
Décroissement d'utilité en pré-progression de nivolumab		
Décroissement d'utilité en pré-progression de nivolumab-ipilimumab		
Décroissement d'utilité en pré-progression de vemurafenib-cobimetinib	Born inf 95% IC (source : comparaisons indirectes)	Born sup 95% IC (source : comparaisons indirectes)
Décroissement d'utilité pré-progression vs parfaite santé, tous traitements		
Décroissement d'utilité post-progression vs pré-progression (IC de vemurafenib, l'ensemble des valeurs des autres traitements étant reclaculés en conséquence)	Born inf 95% IC (source : comparaisons indirectes)	Born sup 95% IC (source : comparaisons indirectes)
Coût de suivi mensuel en pré-progression	-25%	+25%
Coût de suivi mensuel en post-progression	-25%	+25%
Coût des événements indésirables	-25%	+25%
Coût des événements indésirables	-50%	+50%

*L'hypothèse est posée que le risque relatif de survie globale de nivolumab vs vemurafenib est équivalent à celui de pembrolizumab vs vemurafenib.

Les variations des risques relatifs de survie globale pour chacun des traitements conduit à des modifications de la frontière d'efficacité et à un impact important sur les résultats. Les risques relatifs modifiant la frontière d'efficacité ou ayant un impact important sur les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

L'association dabrafenib-trametinib n'est plus sur la frontière d'efficacité lorsque les risques relatifs des traitements suivants vs vemurafenib sont pris en compte :

- la borne haute du risque relatif de dabrafenib-trametinib ;
- la borne basse du risque relatif du pembrolizumab (et nivolumab par hypothèse) ;
- la borne basse du risque relatif de nivolumab-ipilimumab ;

- la borne basse du risque relatif de vemurafenib-cobimetinib.

Pembrolizumab est sur la frontière d'efficacité dans deux situations : borne basse du risque relatif de pembrolizumab (et nivolumab) et borne haute du risque relatif de dabrafenib-trametinib.

Dabrafenib est sur la frontière d'efficacité dans deux situations : borne basse du risque relatif du dabrafenib et borne haute du risque relatif de pembrolizumab (et nivolumab).

L'association vemurafenib-cobimetinib est sur la frontière d'efficacité dans deux situations : borne basse du risque relatif de vemurafenib-cobimetinib et borne haute du risque relatif de dabrafenib-trametinib.

Tableau 19. Variations des risques relatifs de survie globale vs vemurafenib ayant un impact important sur les résultats

Risque relatif de survie globale	Frontière d'efficacité	RDCR	% variation RDCR
Dabrafenib-trametinib vs vemurafenib (borne basse)	Dacarbazine Nivolumab Nivolumab-ipilimumab Dabrafenib-trametinib	- 69 193€/QALY 123 387€/QALY 1 437 357€/QALY	- 0% -50% 0%
Dabrafenib-trametinib vs vemurafenib (borne haute)	Dacarbazine Nivolumab Pembrolizumab Vemurafenib-cobimetinib	- 69 793€/QALY 900 912€/QALY 1 105 600€/QALY	- 0% - -
Dabrafenib vs vemurafenib (borne basse) <i>Borne basse : aucun impact</i>	Dacarbazine Nivolumab Dabrafenib Nivolumab-ipilimumab Dabrafenib-trametinib	- 69 193€/QALY 86 100€/QALY 910 560€/QALY 1 437 359€/QALY	- 0% - - 0%
Pembrolizumab (et nivolumab) vs vemurafenib (borne basse) <i>Par hypothèse, nivo a le même HR que Pembro</i>	Dacarbazine Nivolumab Pembrolizumab	- 35 569€/QALY 900 903€/QALY	- -49% -
Pembrolizumab (et nivolumab) vs vemurafenib (borne haute) <i>Par hypothèse, nivo a le même HR que Pembro</i>	Dacarbazine Dabrafenib Nivolumab-ipilimumab Dabrafenib-trametinib	- 114 357€/QALY 124 700€/QALY 1 437 359€/QALY	- - - 0%
Nivolumab-ipilimumab vs vemurafenib (borne basse)	Dacarbazine Nivolumab Nivolumab-ipilimumab	- 69 193€/QALY 162 789€/QALY	- 0% -34%
Nivolumab-ipilimumab vs vemurafenib (borne haute)	Dacarbazine Nivolumab Nivolumab-ipilimumab Dabrafenib-trametinib	- 69 193€/QALY 472 659€/QALY 577 615€/QALY	- 0% +92% -60%
Vemurafenib-cobimetinib vs vemurafenib (borne basse)	Dacarbazine Nivolumab Nivolumab-ipilimumab Vemurafenib-cobimetinib	- 69 193€/QALY 246 337€/QALY 594 006€/QALY	- 0% 0% -

Les variations des autres paramètres testées ne modifient ni les traitements présents sur la frontière d'efficience, ni la hiérarchie.

En revanche, certains paramètres ont un impact important sur le niveau de RDCR :

- Les risques relatifs de survie sans progression de nivolumab et nivolumab-ipilimumab :
 - les RDCR de nivolumab vs dacarbazine et de nivolumab-ipilimumab vs nivolumab varient respectivement entre +50% et -27% et entre -33% et +14% selon que l'on prenne la borne basse ou la borne haute du risque relatif de survie sans progression de nivolumab. Le RDCR de dabrafenib-trametinib n'est pas modifié ;
 - les RDCR de nivolumab-ipilimumab vs nivolumab et de dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab varient respectivement entre +58% et -42% et entre +22% et -4% selon que l'on prenne la borne basse ou la borne haute du risque relatif de survie sans progression de nivolumab ;
- Les variations des décréments d'utilité dans l'état pré-progression :
 - Lorsque les décréments de tous les traitements sont modifiés simultanément, le RDCR de dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab varie entre -30% (1 005 508€/QALY) et +46% (2 094 789€/QALY) selon que l'on prenne les bornes basses ou hautes. Les RDCR des autres traitements sont moins impactés (variations entre -10% et +15%).
 - Lorsqu'uniquement le décrement de dabrafenib-trametinib est modifié, le RDCR de l'association vs nivolumab-ipilimumab varie entre +195% (4 242 941€/QALY) et -37% (908 480€/QALY) selon que l'on prenne la borne basse ou haute.
 - Lorsque le décrement d'utilité de nivolumab-ipilimumab est modifié, le RDCR de dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab varie entre -47% (763 010€/QALY) et +241% (4 896 197€/QALY) selon que l'on prenne la borne basse ou haute.
 - Lorsque le décrement d'utilité de vemurafenib est modifié, le RDCR de dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab varie entre -17% (1 190 933€/QALY) et +23% (1 773 567€/QALY) selon que l'on prenne la borne basse ou haute.
- La variation du décrement d'utilité dans l'état post-progression : le RDCR de dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab varie entre -26% (1 061 870€/QALY) et +24% (1 782 477€/QALY) selon que l'on prenne les bornes basses ou hautes. Les RDCR des autres traitements sont moins impactés (variations entre -4% et +8%).

Les variations des autres paramètres ont un impact très limité sur les résultats.

• **Analyse de sensibilité probabiliste**

Les résultats des analyses de sensibilité probabilistes sont présentés pour l'analyse de référence et pour les analyses en scénarios sur les prix.

Les paramètres intégrés dans l'analyse de sensibilité probabiliste sont les suivants :

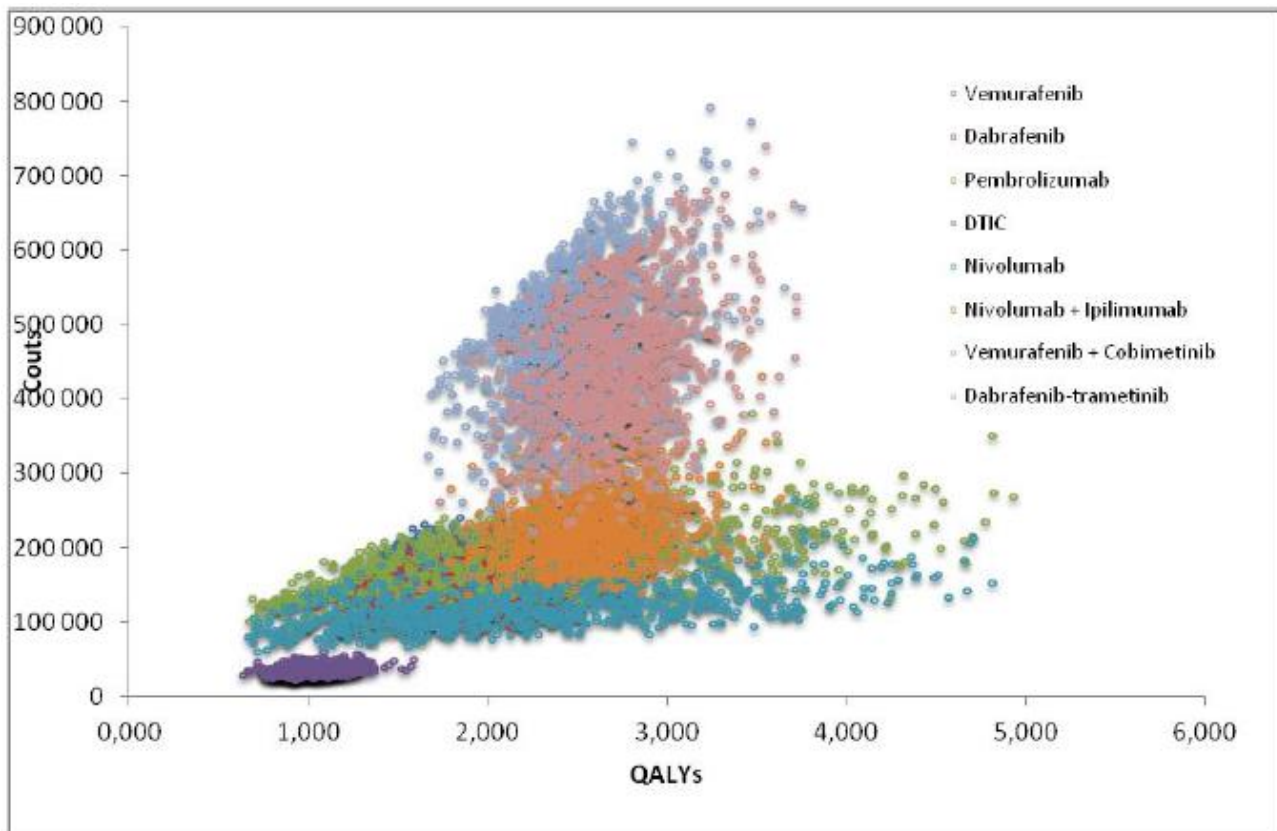
- Les intervalles de confiance des paramètres de distribution obtenus par une méthode de bootstrap sur les paramètres de la fonction gamma pour la survie sans progression et de la fonction log-logistique pour la survie globale ;
- Les risques relatifs de survie sans progression et de survie globale, selon une distribution log-normale sur la base du log de l'erreur-type du risque relatif obtenus dans les comparaisons indirectes ;
- L'ensemble des coûts pour tous les traitements, selon une distribution log-normale (avec un écart-type de +/-25% autour de la moyenne en l'absence d'information sur la variance) ;

- L'incidence des événements indésirables, selon une distribution bêta ;
- Les décréments d'utilité associés aux états de santé, selon une distribution log-normale bornée entre 0 et 1.

Mille simulations de Monte Carlo sont réalisées afin de pouvoir évaluer l'incertitude des résultats en termes d'efficacité. La méthode utilisée pour présenter les résultats des analyses de sensibilité probabiliste est celle du bénéfice net (bénéfice net = $(\lambda * \Delta QALY - \Delta \text{coût})$ où λ correspond à un niveau de propension à payer.

Les résultats des analyses de sensibilité probabilistes sont présentés dans le plan coût-efficacité ci-dessous. Ces analyses montrent la dispersion des coûts et des QALYs de l'ensemble des interventions du modèle. Les associations dabrafenib-trametinib et vemurafenib-cobimetinib ont les dispersions les plus importantes en termes de coûts. Les anti-PD1 ont les dispersions les plus importantes en termes de QALYs.

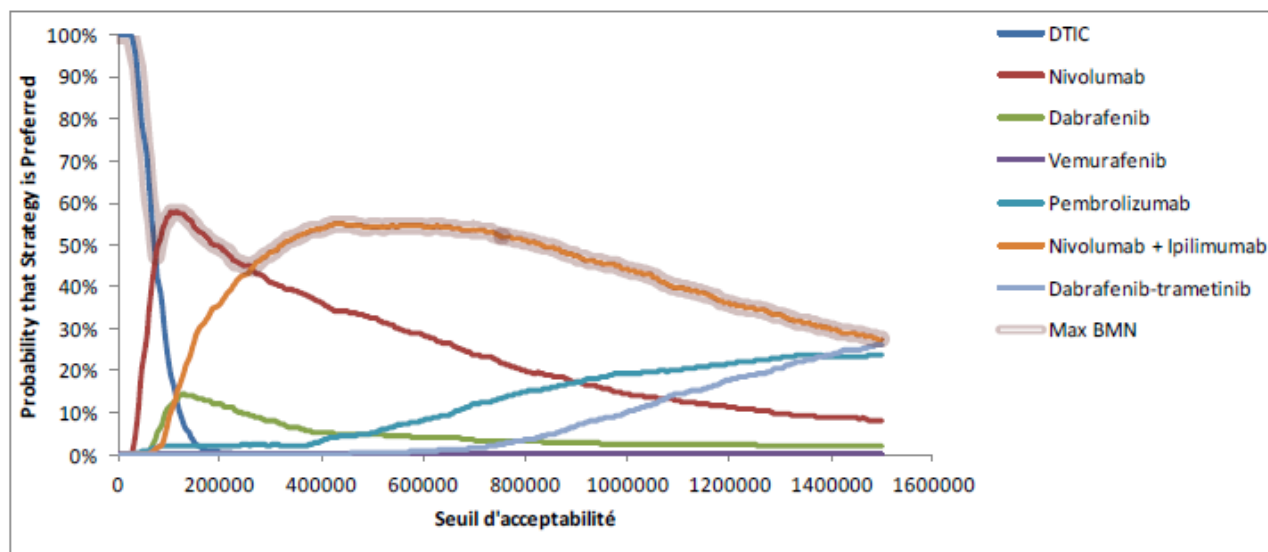
Figure 8. Nuage de points dans le plan coût-efficacité (Source : Industriel, Réponses aux questions techniques, Janvier 2016)



Source : Dossier Industriel, Réponses aux questions techniques – Janvier 2016

La courbe d'acceptabilité multi-options est présentée Figure 9.

Figure 9. Courbe d'acceptabilité multi-options



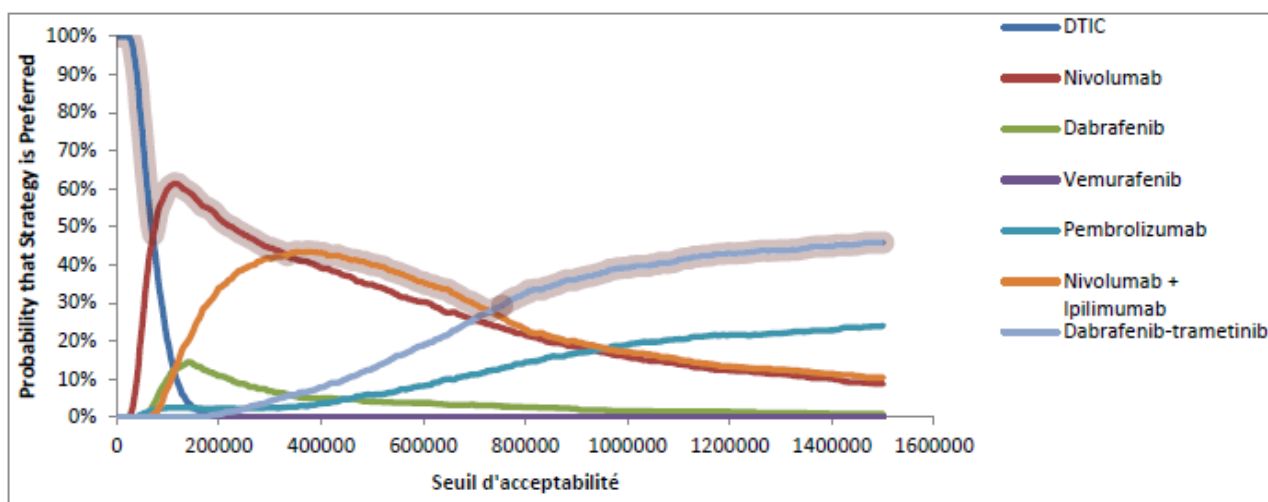
Source : Dossier Industriel, Réponses aux questions techniques – Janvier 2016

Lecture : Chaque courbe représente le pourcentage des simulations pour lequel la stratégie a permis de produire le bénéfice net le plus important, soit (nombre de QALY gagnés x disposition à payer pour le QALY) – coût, compte tenu de la disposition à payer pour un QALY (willingness to pay). Par exemple, dans ce cas on constate que la stratégie dacarbazine maximise le bénéfice net jusqu'à une disposition à payer pour un QALY d'environ 70 000€.

Dans l'analyse de référence, la stratégie dacarbazine maximise le bénéfice net dans 78% à 56% des simulations jusqu'à une disposition à payer d'environ 70 000€. A partir d'environ 80 000€, la stratégie nivolumab maximise le bénéfice net dans 45% à 58% des simulations jusqu'à un seuil d'environ 270 000€. Au-delà de ce seuil, c'est la stratégie nivolumab-ipilimumab qui maximise le bénéfice net dans 27% à 54% des simulations. Seul l'atteinte d'une propension à payer d'environ 1 500 000€ permet à la stratégie dabrafenib-trametinib d'avoir une probabilité équivalente à celle de nivolumab-ipilimumab de maximiser le bénéfice net, soit dans 26% des simulations.

Lorsque le prix de l'association dabrafenib-trametinib est diminué de 26%, la courbe d'acceptabilité multi-options est la suivante (cf. Figure 10) :

Figure 10. Courbe d'acceptabilité multi-options pour un prix de dabrafenib-trametinib diminué de 26%



Source : Dossier Industriel, Réponses aux questions techniques – Janvier 2016

Dans cette analyse, l'association dabrafenib-trametinib maximise le bénéfice net dans 33% à 46% des simulations à partir d'une disposition à payer d'environ 750 000€.

Analyse des limites et de la validité de l'étude

Le modèle a fait l'objet d'un contrôle de qualité interne en testant l'utilisation de valeurs extrêmes. Avec ces valeurs, les effets observés sont concordants avec les effets attendus.

Le modèle a également fait l'objet d'une validation externe par le York Health Economics Consortium (YHEC). Les résultats du modèle ont été comparés à ceux obtenus au moyen d'un second modèle indépendant et aucune différence significative entre les RDCR obtenus n'a été montrée.

Les auteurs considèrent que, le modèle n'ayant pas fait l'objet de modifications structurelles lors de son adaptation dans le contexte français, le processus de validation externe mis en place par le YHEC reste valide.

Les auteurs ont identifié une étude qui pouvait aider à la mise en perspective des résultats. Il s'agit d'une étude évaluant l'efficacité de l'association dabrafenib-trametinib en 1^{ère} ligne vs le vemurafenib, dans le système de soins helvétique et sur la base de prix de traitements américains (Matter-Walstra, Septembre 2015). Le RDCR de l'association dabrafenib-trametinib vs vemurafenib est estimé à environ 345 000€/QALY. Les auteurs de cette étude en ont conclu que l'association dabrafenib-trametinib n'était pas coût-efficace, compte tenu de la disposition à payer. Selon les auteurs, ces résultats ne peuvent pas être directement comparés à ceux de la présente évaluation (compte tenu de données cliniques, données d'utilité, structure du modèle, hypothèses de prix différents) mais montre la problématique inhérente aux associations de thérapies ciblées et des difficultés à démontrer un niveau d'efficacité acceptable.

4.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité

► Résultats de l'étude médico-économique

La présentation des principaux résultats de l'analyse de référence est claire et conforme aux recommandations de la HAS.

► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Les résultats des analyses de sensibilité et des scénarios envisagés sont clairement présentés. L'analyse de l'incertitude est conforme aux recommandations de la HAS. Les auteurs fournissent les résultats des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes sur les principaux paramètres et sur toutes les options prises en compte. Les graphiques de Tornado, nuages de points et courbes d'acceptabilité sont rapportés.

Les analyses de sensibilité sont également réalisées sur les trois scénarios de prix de l'association dabrafenib-trametinib.

Cependant, d'une façon générale, les résultats ne sont pas suffisamment interprétés et discutés par les auteurs. Certains résultats auraient mérité d'être explicités, par exemple : l'hypothèse d'un décrétement d'utilité identique pour tous les traitements ayant un impact fort sur le RDCR de dabrafenib-trametinib mais pas sur les autres, la borne basse du risque relatif de survie globale de dabrafenib-trametinib ayant un impact fort sur le RDCR de nivolumab-ipilimumab mais pas sur celui de dabrafenib-trametinib.

Analyses de sensibilité déterministes

Tous les paramètres inclus dans le modèle sont testés en analyse de sensibilité déterministe. Les bornes prises en compte sont rapportées. Il s'agit dans la plupart des cas des bornes des intervalles de crédibilité estimés dans les comparaisons indirectes. Lorsque les intervalles de crédibilité ou de confiance n'étaient pas disponibles, des bornes de +/- 25% ont été testées.

Les résultats des analyses de sensibilité déterministes deux à deux sont présentés dans un tableau pour chacun des traitements présents sur la frontière d'efficacité et un graphique de Tornado pour l'association dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab est présenté. En revanche, les variations relatives par rapport aux RDCR de l'analyse de référence, pour chaque borne testée, ne sont pas rapportées.

Ces analyses montrent que trois paramètres ont un impact particulièrement fort sur le résultat du modèle : les risques relatifs de survie globale des traitements vs vemurafenib, les risques relatifs de survie sans progression des traitements vs vemurafenib et les décréments d'utilité appliqués aux états pré-progression et post-progression.

Des analyse de sensibilité en scénario prenant en compte, pour l'ensemble des comparateurs, simultanément les bornes basses et simultanément les bornes hautes des risques relatifs de survie globale et de survie sans progression auraient permis de voir l'impact global sur la frontière d'efficacité.

Par ailleurs, certains résultats contre-intuitifs étaient attendus être discutés. Il s'agit notamment de l'analyse sur la borne basse du risque relatif de survie globale de l'association dabrafenib vs vemurafenib. Il apparaît que cette augmentation d'efficacité pour le produit évalué a un impact en faveur de nivolumab-ipilimumab, puisque son RDCR vs nivolumab diminue de 50%, mais n'a en revanche aucun impact sur le RDCR de l'association dabrafenib-trametinib.

Analyse de sensibilité probabiliste

Concernant l'analyse probabiliste, les auteurs identifient le nombre de simulations, les lois de distributions choisies, les indicateurs statistiques et leurs valeurs ainsi que les hypothèses formulées sur les paramètres de distribution. Cependant, le choix des lois retenues n'est pas justifié par les auteurs.

La méthode mise en œuvre pour présenter les résultats des analyses de sensibilité probabiliste en bénéfice net est clairement présentée.

Analyse de sensibilité en scénario

Les auteurs ont testé de nombreux scénarios pour explorer l'incertitude liée aux choix structurants, aux hypothèses et aux sources de données. Cependant, des scénarios testant l'impact de sources différentes ou d'hypothèses de modélisation différentes auraient été souhaitables, comme par exemples :

- une analyse prenant en compte les caractéristiques de la population française, sachant que les données de l'étude française MELISSA indiquent un âge moyen des patients de 63,7 ans alors que l'âge moyen pris en compte dans l'analyse de référence est de 54,5 ans.
- une analyse testant des hypothèses sur les durées des traitements ;
- une analyse prenant en compte l'ensemble des données cliniques sur les anti-PD1 (données patients quel que soit le statut mutationnel).

Analyse de l'incertitude

Comme les auteurs l'ont souligné, des incertitudes fortes existent sur les données d'efficacité sur le critère de mortalité. En effet, les analyses de sensibilité réalisées montrent que les risques relatifs de survie globale de la plupart des traitements vs vemurafenib ont un impact majeur sur les résultats de l'évaluation. La frontière d'efficacité peut être modifiée avec l'exclusion de l'association dabrafenib-trametinib, notamment lorsque la borne haute de son risque relatif de survie globale est prise en compte. Dans tous les cas, même lorsque la frontière d'efficacité n'est pas modifiée, l'impact sur les RDCR est important avec des variations allant de -60% à +92%.

La méthode adoptée pour estimer les données de survie globale est adaptée : les auteurs ont mis en œuvre des comparaisons indirectes avec les essais disponibles sur les traitements pris en compte dans l'évaluation. Compte tenu du peu de données disponibles, le réseau permettant d'estimer les risques relatifs de survie globale vs vemurafenib est très pauvre, avec quasiment dans

tous les cas, une seule étude pour chaque comparaison directe. De plus, des hypothèses ont dû être posées sur l'équivalence d'efficacité de groupes contrôle de deux essais (en l'occurrence ipilimumab-dacarbazine et ipilimumab seul) de sorte à pouvoir mettre en relation les essais disponibles sur les thérapies ciblées d'une part et sur les anti-PD1 d'autre part. Ces hypothèses semblent néanmoins en faveur des anti-PD1 et donc conservatrices. Cependant, une hypothèse clinique forte a été posée par l'industriel concernant l'interaction entre le statut mutationnel BRAF et l'effet traitement des anti-PD1, laquelle interaction n'a pas été démontrée dans les analyses en sous-groupes des essais concernés. Cette hypothèse conduit à sélectionner une partie seulement des patients des essais sur les anti-PD1 et à exclure l'essai sur nivolumab pour lequel les données de survie globale vs chimiothérapie sont disponibles. **La fiabilité des estimations des effets traitements des anti-PD1 vs vemurafenib utilisées dans le modèle est donc très limitée du fait de l'hypothèse posée par l'industriel. De plus, l'incertitude associée à ce choix n'a pas été explorée en analyse de sensibilité.**

Par ailleurs, les données de survie globale n'étant pas matures, des extrapolations ont été nécessaires au-delà de la durée des essais, dont le suivi médian était de l'ordre de 1,5 ans. Pour limiter l'incertitude associée au manque de maturité des données, des analyses sur des horizons temporels plus courts sont réalisées. Les résultats montrent que des horizons de 5 ans ou 10 ans ont un impact très faible sur le RDCR de dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab (-5%, -1%) mais ont en revanche un impact beaucoup plus importants sur les RDCR de nivolumab vs dacarbazine et de nivolumab-ipilimumab vs nivolumab (+58% et +86% à 5 ans, +19% et +26% à 10 ans).

Le manque de disponibilité des données est également constaté pour la survie sans progression. Le réseau permettant d'estimer les risques relatifs de survie sans progression vs vemurafenib est pauvre, avec dans la plupart des cas une seule étude par comparaison directe. Cependant, les données de survie sans progression sont plus matures que celles sur la survie globale et l'incertitude qu'elles génèrent sur les résultats est moins conséquente. En effet, les variations des risques relatifs de survie sans progression ne modifient pas la frontière d'efficacité mais peuvent avoir un impact important sur les résultats notamment sur les RDCR de nivolumab et nivolumab-ipilimumab.

Les analyses en scénarios et les analyses déterministes mettent également en évidence l'impact important de l'estimation des résultats de santé (QALY). Ces estimations sont une source d'incertitude à prendre en considération. Les décrets d'utilité appliqués dans le modèle pour l'état pré-progression proviennent d'une comparaison indirecte, dont le réseau d'études est très pauvre. Par ailleurs, toutes les études incluses dans le réseau n'estiment pas les scores d'utilité uniquement sur des patients avec la mutation BRAF alors qu'il est attendu que ces patients aient une qualité de vie plus dégradée que les patients sans mutation ; les mélanomes présentant une mutation BRAF étant associés à une maladie beaucoup plus agressive. Les analyses de sensibilité réalisées sur les bornes des risques relatifs des décrets d'utilité dans l'état pré-progression indiquent que le RDCR de dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab peut varier de -47% à +241%. L'analyse en scénario appliquant un même décrement d'utilité à tous les traitements confirme l'impact fort de ce paramètre sur les résultats : le RDCR de dabrafenib-trametinib vs nivolumab-ipilimumab est augmenté de 211% (plus de 4 million d'€/QALY).

Les résultats de l'évaluation indiquent un RDCR extrêmement élevé pour l'association dabrafenib-trametinib (plus d'1,4 million d'€/QALY vs nivolumab-ipilimumab), avec un niveau d'incertitude très important sur les trois paramètres détaillés ci-dessus. Dans tous les cas, les analyses de sensibilité déterministe et en scénario réalisées montrent que le RDCR de dabrafenib-trametinib passe en dessous de la barre des 1 million d'euros que très rarement.

Les analyses de sensibilité probabiliste indiquent également des dispositions à payer extrêmement élevée (1,5 million) à partir desquels l'association dabrafenib-trametinib permettrait de maximiser le bénéfice net, et dans tous les cas avec une probabilité faible (26% des simulations) et équivalente à celle de nivolumab-ipilimumab.

Les auteurs discutent ce niveau de RDCR très élevé et avancent un argument du NICE selon lequel l'association dabrafenib-trametinib ferait partie des thérapies avec un bénéfice clinique démontré

mais qui ne parviendraient pas à démontrer un niveau d'efficacité acceptable, alors même que le prix simulé est à zéro. Les auteurs en concluent que le prix revendiqué ne peut pas être la seule variable d'ajustement et que le seuil d'acceptabilité doit être ajusté. **Cependant, lorsque l'on fait davantage varier le prix de l'association dabrafenib-trametinib, les résultats sont modifiés (analyses SEESP) :**

- Pour un prix de traitement de l'association nul, le RDCR de dabrafenib-trametinib est d'environ 7 600€/QALY vs dacarbazine ;
- Pour un prix de traitement de l'association réduit de 26% (analyse de l'industriel), le RDCR de dabrafenib-trametinib est d'environ 752 000€/QALY vs nivolumab-ipilimumab et l'association dabrafenib-trametinib maximise le bénéfice net dans 33% à 46% des simulations à partir d'une disposition à payer d'environ 750 000€/QALY ;
- Pour un prix de traitement de l'association réduit de 50%, le RDCR de dabrafenib-trametinib est d'environ 110 000€/QALY vs nivolumab-ipilimumab.

Les auteurs discutent également la stratégie thérapeutique et la place des anti-PD1 chez les patients avec une mutation BRAF en 1^{ère} ligne de traitement. En effet, en cas de mutation BRAF, le choix du traitement en première intention passe par une thérapie ciblée représentée aujourd'hui par le vemurafenib (Zelboraf®) ou le dabrafenib (Tafinlar®) en monothérapie. La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue, notamment le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en 1^{ère} ligne (7). En 2^{ème} ligne de traitement, le nivolumab et le pembrolizumab sont recommandés (8).

Compte tenu des doutes quant à la validité des estimations de la survie globale et de la survie sans progression des anti-PD1 utilisées par l'industriel dans le modèle, une analyse complémentaire a été réalisée par le SEESP en prenant en compte comme comparateurs: dacarbazine, dabrafenib, vemurafenib et l'association vemurafenib-cobimetinib. Dans cette analyse, toutes les hypothèses et données de l'analyse de référence sont maintenues. Sur un horizon temporel de 20 ans, trois traitements sont sur la frontière d'efficacité : la dacarbazine, dabrafenib (RDCR de 114 478€/QALY vs dacarbazine) et l'association dabrafenib-trametinib (RDCR de 346 397€/QALY vs dabrafenib). Avec une baisse de 26% du prix de dabrafenib-trametinib, le RDCR de l'association est estimé à environ 230 687€/QALY vs dabrafenib et pour une baisse de 50% du prix, le RDCR est estimé à environ 122 246€/QALY vs dabrafenib.

Analyse des limites et de la validité de l'étude

Les auteurs ont discuté la validité externe du modèle et la mise en perspective des résultats à partir d'une seule étude comparant l'association dabrafenib-trametinib au vemurafenib. Peu de modèles comparables semblent disponibles dans la littérature.

L'analyse de la robustesse des données issues du modèle, par exemple les taux de mortalité ou la proportion de patients en pré-progression à différentes période de temps, par rapport aux données de vie réelle ou des essais n'est pas discutée par les auteurs.

4.7 Commentaires généraux

La manière dont les données d'efficacité ont été intégrées dans le modèle Excel n'est pas claire. La prise en main du modèle n'a pas été possible ce qui n'a pas permis de réaliser des analyses complémentaires à partir du modèle Excel. Un guide utilisateur aurait été utile.

L'effort fourni pour répondre aux questions techniques et réaliser une nouvelle évaluation conforme est à souligner.

5. Annexe 3 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel.

Analyse de référence

Il est attendu qu'une nouvelle analyse de référence soit réalisée en prenant en compte :

- l'ensemble des comparateurs pertinents, c'est-à-dire les anti-PD1 (pembrolizumab, nivolumab et nivolumab en association à ipilimumab) et l'association vemurafenib-cobimetinib, les justifications pour les exclure n'étant pas recevables ;
- avec des estimations des proportions de patients dans les trois états du modèle fondées sur les estimations des effets traitements relatifs d'une méta-analyse intégrant tous les essais pertinents et ce, pour tous les traitements pris en compte dans le modèle.
- sans hypothèse d'effet de classe pour les anti-BRAF. Une analyse en scénario avec effet de classe pourra être fournie, accompagnée de toutes les analyses de sensibilité.

Choix structurants de l'évaluation

Concernant l'horizon temporel

- 1) Pourriez-vous davantage argumenter l'horizon temporel de 20 ans sur la base de données épidémiologiques, l'argument du pourcentage de patients restant vivants à 10 ans issu de l'extrapolation des données des essais n'étant pas recevable ?

Concernant la population d'analyse

- 2) Pourquoi dites-vous que la population de patients de l'indication de l'AMM concerne uniquement des patients naïfs de traitements systémiques ? (cf p22 §4.3).
- 3) Pourriez-vous justifier de ne pas avoir considéré deux sous-populations, en 1^{ère} et en 2^{ème} ligne de traitement ?
- 4) Pourriez-vous décrire plus précisément les traitements antérieurs des patients inclus dans les essais (par exemple expliciter ce qui est entendu par immunothérapie etc.) ?
- 5) Les chiffres rapportés dans le rapport technique sur les pourcentages de patients prétraités dans les essais ne semblent pas correspondre à ceux rapportés dans les articles des essais.
 - a. Pourriez-vous préciser ces pourcentages ?

- b. Pourriez-vous argumenter en quoi les populations des patients des essais correspondent à celle de patients naïfs de traitement alors que des pourcentages non négligeables de patients avaient déjà reçu un traitement (chimiothérapie, immunothérapie, biothérapie) ?

Explication de la question : Dans la partie C de l'essai BRF113220 : 21,0% des patients avaient eu une chimiothérapie et 22,8% une immunothérapie, soit près de 44% de patients préalablement traités alors que dans le rapport il est indiqué un chiffre de 19%. Dans l'essai Combi-V, 22% avaient eu une immunothérapie (cf Tableau 1 de la publication de Robert et al. 2015) et il est indiqué 46% de patients au total prétraités.

Concernant les stratégies comparées

- 6) Pourriez-vous transmettre le rapport complet de l'étude de marché de Kantar Health sur laquelle se fonde un certain nombre d'arguments justifiant le choix des comparateurs p23 et 24 du rapport technique ? Il est en particulier attendu des données sur la représentativité de cette étude par rapport à la population à traiter en France.

Modélisation

Concernant les hypothèses simplificatrices

- 7) Pourriez-vous clairement exposer les hypothèses simplificatrices du modèle ? Le rapport technique ne fait état d'aucune hypothèse.
- 8) Pourriez-vous indiquer la durée de chaque traitement prise en compte dans le modèle ? Quel est l'impact de ces durées de traitement sur l'estimation des scores d'utilité et des coûts ?

Concernant la population simulée

- 9) Pourriez-vous décrire la population simulée et ses caractéristiques ?
- 10) Pourriez-vous discuter la représentativité de la population simulée par rapport à la population de patients à traiter en France ?

Concernant l'estimation des proportions de patients dans les états du modèle

– Estimation des effets traitements relatifs

Les estimations des effets traitements relatifs proviennent de plusieurs méta-analyses. D'une façon générale, l'information transmise est très insuffisante pour pouvoir juger de la qualité de ces méta-analyses et les méthodes d'estimation des effets traitements relatifs adoptées ne sont pas acceptables (par exemple, le fait d'avoir agrégé des données de bras de différents essais sans considérer les effets relatifs, la non prise en compte de tous les traitements dans la méta-analyse sans effet de classe, ...).

Les résultats obtenus de ces méta-analyses posent question. Notamment des différences entre les estimations des HR de la dacarbazine vs dabrafenib-trametinib des deux méta-analyses avec et sans effet de classe sont notées (cf tableaux 11 et 17 du rapport technique : HR de SSP de 1,41

avec effet classe vs 4,22 sans effet de classe et HR de SG de 4,26 avec effet de classe vs 2,35 sans effet de classe).

Globalement, les méthodes pour estimer les effets traitements utilisés dans le modèle initial ne sont pas acceptables.

11) Il est attendu que les effets traitements relatifs (HR de SG et SSP et scores d'utilités) soient estimés via une seule méta-analyse intégrant tous les traitements pris en compte dans le modèle.

a. Le traitement de référence doit être celui pour lequel les preuves cliniques sont les plus solides et avec le plus long recul.

b. Il est attendu une présentation de la méthode et des résultats suivant les recommandations existantes (ISPOR et PRISMA <http://www.prisma-statement.org/>). Il est en particulier attendu une présentation claire des points suivants :

- méthode de revue de littérature (cf. question 12)
- résultat de la sélection des essais
- analyse critique de la qualité des essais
- présentation du réseau
- explication des éventuelles hypothèses faites pour agréger les résultats individuels (exemple : équivalence de doses, etc.)
- identification des potentielles covariables d'interaction avec l'effet traitement (caractéristiques essais et patients) et justification de ce choix (revue de littérature, avis d'experts...)
- présentation de la répartition des covariables d'interaction dans les essais inclus
- identification des déséquilibres dans la répartition de ces covariables entre les essais comparant deux traitements
- mise en œuvre de méthodes statistiques pour gérer ces éventuels déséquilibres
- étude de la cohérence dans le cas où des comparaisons directe et indirecte existent pour comparer deux traitements
- représentation graphique du réseau avec le nombre d'essais contrôlés randomisés pour chaque comparaison directe
- résultats individuels des essais
- présentation, comme recommandé, des résultats dans une « league table » avec dans le triangle supérieur les résultats des comparaisons directes et dans le triangle inférieur ceux des comparaisons indirectes ou mixtes
- rapporter les résultats des comparaisons du réseau avec une mesure de l'incertitude
- fournir un classement des traitements en fonction de l'estimation de leur effet et de l'incertitude sur cette estimation et ce, pour chaque critère de jugement
- interpréter les résultats
- concernant la mise en œuvre du modèle, rapporter le code OpenBUGS, les lois de distributions a priori choisies et leur justification, les paramètres de simulation (le nombre de chaînes, le nombre total de simulations, le nombre de simulations de la période de rodage, les tests de convergence réalisés, ...).

12) En complément de la question précédente, concernant la revue de littérature, il est attendu que la stratégie d'identification (mots clés, sources documentaires etc.) et de sélection des études soit clairement rapportée, qu'un diagramme de flux de la sélection des études soit rapporté et que les études finalement utilisées pour estimer les données de SG et SSP soit clairement rapportées.

Explication de la question : Dans le rapport technique, dans le § 2.2 « Identification des interventions et aperçu des essais disponibles », pour rendre compte des résultats de la revue de littérature HERON de 2013 (§ 2.2.1), il est présenté les réseaux constitués pour les méta-analyses des données de SSP et SG. Ces réseaux incluent des comparateurs non pris en compte dans le modèle, dont fotémustine, temozolomide $INF\alpha$. Le réseau sur la SSP inclut 9 essais dont 5 essais non identifiés dans la revue de littérature de 2014 et 5 essais portant sur des traitements non retenus dans l'analyse d'efficacité. Le réseau sur la SG inclut 10 essais dont 5 essais non identifiés dans la revue de littérature de 2014 et 6 essais portant sur des traitements non retenus dans l'analyse d'efficacité. Il est ensuite présenté les résultats de la revue de littérature PARAXEL de 2014 à l'issue de laquelle 7 essais ont été identifiés dont 2 essais sur des comparateurs non retenus par la suite (trametinib en monothérapie et cobimetinib en association à vemurafenib). Puis, les auteurs fournissent au § 2.2.3 un résumé des essais « identifiés sur les critères de SSP et SG », qui sont au nombre de 8, les 7 essais de la revue PARAXEL plus l'essai CA184-084. Il n'est pas clairement dit si ce sont ces 8 essais qui ont finalement été retenus pour estimer les données de survie du modèle. Dans le paragraphe « Approche de modélisation envisagée », il est rapporté qu'une des sources de données mobilisée est la méta-analyse en réseau. A la lecture des tableaux 2 et 3, on comprend qu'il s'agit de la méta-analyse en réseau faite à partir de la revue de littérature HERON de 2013. En conclusion, au vu de ces différents éléments, il est difficile de comprendre la stratégie de recherche et de sélection des études mobilisées pour estimer les données de survie. La liste des études finalement retenues n'apparaît nulle part.

13) Pourriez-vous fournir les derniers résultats des analyses des essais utilisés dans le modèle.

Explication de la question : Seuls sont disponibles les résultats des publications et ceux-ci ne correspondent pas toujours aux résultats finalement utilisés (cf p33 du rapport technique : Concernant les données de survie globales, les données utilisées pour COMBI-V proviennent de l'analyse de mars 2015, celles de Combi-d de janvier 2015 et celles de l'essai BRF113220 proviennent des analyses de janvier 2015 »).

14) Concernant l'hypothèse de relation entre les HR de SG et SSP :

- a. Pourriez-vous préciser pour quel(s) essai(s) le HR de SG a-t-il été estimé à partir de celui de la SSP en utilisant la relation linéaire des log HR de la publication de Flaherty 2014 ?
- b. Pourriez-vous précisez et justifier la relation utilisée (relation établie sur les base des essais dont l'analyse est ajustée sur le cross over ou pas) ?
- c. La publication de Flaherty a été faite sur la base de 12 essais dont le groupe contrôle était la dacarbazine. Rien n'indique que la relation entre les HR de SG et SSP mise en évidence par Flaherty et al. pour ces essais s'applique également à des comparaisons dont le groupe contrôle n'est pas la dacarbazine. Pour utiliser cette relation, pourriez-vous la ré-estimer en prenant en compte les essais publiés dans cette population de patients et comparant d'autres traitements ?

15) Quand la relation de Flaherty et al. n'était pas utilisée, pourriez-vous préciser quelles données ont été utilisées pour les HR de SG dont les estimations n'étaient pas disponibles dans les analyses d'essais.

16) Concernant les essais autorisant le cross-over :

- d. Pourriez-vous communiquer les pourcentages de patients en cross-over des 4 essais pour lesquels le cross-over était autorisé (BRF113220, Combi-V, BREAK-3 et BRIM-3) ?

- e. Pourriez-vous rapporter si une méthode d'ajustement sur le cross-over a été utilisée pour l'analyse des données BREAK-3 et BRIM-3. Si oui, pouvez-vous la présenter ? Si non, pourriez-vous justifier ce choix et l'impact potentiel d'une hétérogénéité des méthodes d'analyse des essais sur le résultat du modèle économique ?

– **Extrapolation des courbes de survie**

- 17) Pourriez-vous confirmer que les distributions de survie sans progression de chaque traitement, estimées jusqu'à 5 ans à partir des données des essais et des méta-analyses d'essais, sont appliquées sur tout l'horizon temporel ? Si oui, pourriez-vous justifier cette hypothèse, notamment à partir de données de la littérature ?

Explication de la question : cette hypothèse pourrait être en faveur de l'association dabrafenib-trametinib dans le cas où un nombre important de patients sont encore dans l'état pré-progression à 5 ans par rapport aux comparateurs. En revanche elle a un impact limité si peu de patients sont encore dans l'état pré-progression à 5 ans pour tous les traitements.

- 18) Concernant l'extrapolation des courbes de survie globale au-delà de 5 ans :

- a. Pourriez-vous discuter et documenter la transposabilité des données du registre américain à la population française ? En particulier, pourriez-vous justifier l'utilisation de ces données, recueillies au plus tard en 2008, c'est-à-dire avant l'introduction des nouvelles thérapies améliorant la survie globale (ipilimumab en 2011) dans le traitement du mélanome ?
- b. Pourriez-vous rapporter la méthode ayant abouti à la sélection d'une loi log-logistique pour modéliser les données de survie globale au-delà de 5 ans ?
- c. Pourriez-vous expliquer comment est utilisé le modèle de survie construit à partir des données du registre américain au-delà de 5 ans ? A quel(s) traitement(s) est appliqué ce modèle ?
- d. Sachant que les données américaines sont disponibles jusqu'à 10 ans, comment justifiez-vous de les utiliser jusqu'à 20 ans ?

Concernant les événements indésirables

- 19) Pourriez-vous justifier de ne pas avoir pris en compte des EI de sévérité inférieure au grade 3 au regard de leur fréquence de survenue avec l'association dabrafenib-trametinib par rapport aux autres traitements de comparaison ?
- 20) Pourriez-vous justifier le fait que les EI de grade 3 à 5 ne soient pas pris en charge uniquement en hospitalisation ?
- 21) Pourriez-vous indiquer pour chaque traitement :
 - e. le pourcentage total d'EI de grade 3 à 5 liés au traitement observé dans les essais considérés ;
 - f. la période de suivi de l'essai considéré ;
 - g. le pourcentage total d'EI de grade 3 à 5 finalement pris en compte dans le modèle.
- 22) Pourriez-vous confirmer que le terme incidence ou taux d'événements indésirables renvoie au pourcentage d'événements indésirables dans les essais ?

- 23) Pourriez-vous confirmer que l'incidence /taux d'événements indésirables a été calculé sans prendre en compte la durée de suivi des essais cliniques considérés ?
- 24) **Pourriez-vous expliciter comment l'incidence des événements indésirables a été prise en compte dans le modèle ?** S'il a été appliqué le pourcentage d'EI estimé à partir des essais sans prendre en compte la durée de suivi de l'essai et la durée du traitement dans le modèle, alors cette méthode n'est pas acceptable. Il est attendu que la prise en compte des EI soit faite en appliquant un taux (par exemple annuel) et qu'elle prenne en compte la durée des traitements.

Estimation des résultats de santé

- 25) **Pourriez-vous présenter les scores d'utilité moyens à chaque temps de recueil des données de qualité de vie dans les essais considérés et pour chaque bras traitement ? quels sont les taux de remplissage ?**

Explication de la question : Dans le rapport soumis à la CT, il est précisé que les taux de remplissage dans l'essai Combi-d étaient de plus de 90% à la randomisation, et à chaque temps d'évaluation jusqu'à la 56ème semaine. Aucune information n'est donnée sur les taux de remplissage au-delà de la 56ème semaine jusqu'à la progression, ni en post-progression. Dans l'essai COMBI-V, les taux de remplissage étaient de plus de 95% à la randomisation, d'environ 80% pour les autres évaluations jusqu'à la 56ème semaine et d'environ 70% jusqu'à la progression. Aucune information n'est donnée sur le taux de remplissage en post-progression.

La présentation des scores moyens pondérés par le nombre de patients ayant rempli le questionnaire à chaque temps d'évaluation jusqu'à progression, et cela pour chaque bras de traitement dans les essais considérés, auraient été nécessaire pour juger de la méthode utilisée et connaître l'impact du moment du recueil des données de qualité de vie sur les niveaux d'utilité.

- 26) Les valeurs d'utilité ont-elles été appliquées de façon constante dans le modèle à chaque cycle, quel que soit le temps de recueil et notamment à l'approche de la fin de vie ?
- 27) Pourriez-vous préciser la méthode utilisée pour appliquer les scores d'utilité estimés sur un cycle d'une semaine ?

- 28) **Pourriez-vous détailler la recherche documentaire mise en œuvre sur les utilités ?**

Explication de la question : Il est attendu qu'une recherche documentaire visant à identifier les données publiées sur les utilités soit conduite afin de discuter la robustesse des données intégrées dans l'évaluation et l'hypothèse de non prise en compte des événements indésirables. La méthode et les résultats de la recherche documentaire devraient être présentés. Il est attendu par ailleurs que les sources identifiées soient utilisées en analyse de sensibilité.

Concernant les scores d'utilité associés à l'état pré-progression

- 29) **Les scores d'utilité associés à chaque traitement dans le stade pré-progression proviennent de différentes sources et se basent sur des hypothèses non justifiées. Les auteurs procèdent ainsi à des comparaisons naïves. Il est attendu qu'une méta-analyse soit mise en œuvre pour estimer les scores d'utilité associés à chaque traitement en pré-progression, sur la base des effets traitements (en termes de QALY) observés dans les essais entre les bras de traitement, comme demandé en question 11.**
- 30) **Concernant la qualité de vie associée à la dacarbazine, les auteurs ont posé l'hypothèse que l'utilité en pré-progression avec la dacarbazine était équivalente à**

celle de vemurafenib. En dehors du fait que cette hypothèse semble en contradiction avec celle d'un effet classe anti-BRAF posée précédemment, cette hypothèse n'est étayée par aucun argument. Pourriez-vous justifier cette hypothèse ? Pourquoi ne pas avoir pris le score d'utilité estimé dans l'essai METRIC ?

Concernant les scores d'utilité associés à l'état post-progression

- 31) Pourriez-vous présenter la méthode mise en œuvre pour la méta-analyse permettant d'estimer le score d'utilité post-progression ? Pourriez-vous justifier les essais inclus (METRIC est utilisé alors qu'il n'a pas été utilisé pour estimer le score d'utilité pré-progression de DTIC) ? **Il est attendu que l'estimation des scores d'utilité post-progression provient de la méta-analyse demandée en question 11.**
- 32) Pourriez-vous expliciter la façon dont sont estimés les scores d'utilité associés à la phase post-progression dans chacun des essais et pour chaque bras traitement et présenter ces scores d'utilité ?
- 33) **Pourriez-vous justifier votre choix de considérer un score unique d'utilité en phase post-progression, quel que soit le traitement ?**

Explication de la question : Les auteurs ne justifient pas le choix de considérer un score unique d'utilité post-progression alors que certains patients continuent leur traitement même après la constatation d'une progression de la maladie. La présentation des scores d'utilité moyens dans chacun des essais et pour chaque bras traitement associés à la phase post-progression est nécessaire.

Estimation des coûts

Concernant les coûts pris en compte

- 34) Pourriez-vous préciser les coûts qui relèvent du suivi des traitements (examens à réaliser dans le RCP pour la toxicité...) et les coûts qui relèvent du suivi de la pathologie (qui dépendent du statut du traitement -traitement ou non-, et de l'état de santé -pré ou post progression- et ce indépendamment du traitement reçu) ?

Explication de la question : La présentation détaillée des coûts ne distingue pas les coûts des examens médicaux spécifiques aux traitements administrés et les coûts du suivi des patients associés aux états de santé. Les ressources consommées pour le suivi sont estimées à partir d'avis de deux experts, à partir d'un questionnaire dont il semblerait que l'objectif soit uniquement de renseigner les principales ressources médicales associées aux traitements.

- 35) **Pourriez-vous intégrer les coûts des soins palliatifs, en fonction des états de pré et post-progression et si le patient n'est plus sous traitement ? L'étude MELODY (2012) qui mesure les coûts associés aux soins palliatifs ou d'autres données disponibles dans la littérature pourraient être utilisées.**
- 36) Pourriez-vous justifier le fait de n'avoir pas pris en compte les coûts associés aux hospitalisations pour le mélanome ?
- 37) Pourriez-vous justifier le fait de ne pas avoir pris en compte la radiothérapie dans les coûts de suivi de la dacarbazine ?

- 38) Pourriez-vous justifier le fait de ne pas avoir pris en compte les coûts de transport pour la prise en charge des événements indésirables nécessitant une hospitalisation ?

Concernant la mesure des coûts

- 39) Pourriez-vous justifier les différences entre les avis d'experts et les RCP des produits pour les examens à réaliser à l'instauration des traitements ?

Explication de la question : Les ressources consommées pour les examens à réaliser avant l'instauration des traitements proviennent d'avis de deux experts cliniciens. Les auteurs mentionnent que les avis des experts sont concordants avec les recommandations des RCP des produits. Cependant, des différences sont à noter :

- Un examen de la tête et du cou avec une inspection visuelle de la muqueuse buccale et une palpation des ganglions lymphatiques est recommandé à l'instauration de dabrafenib et vemurafenib.
- La réalisation d'une TDM thoracique à l'instauration de vemurafenib et d'une TDM thoracique et abdominale à l'instauration de dabrafenib.
- L'analyse des atteints hépatiques à l'instauration de dabrafenib et vemurafenib.
- La scintigraphie myocardique n'apparaît pas dans le RCP de trametinib.
- Aucun examen à l'instauration n'apparaît dans le RCP de DTIC (dacarbazine).

- 40) Dans les RCP des produits dabrafenib, vemurafenib et trametinib, un ECG à 1 mois de traitement est recommandé. Pourquoi ne pas avoir pris en compte cet examen dans le suivi des traitements ?

- 41) Pourriez-vous justifier le fait que les ressources consommées pour le suivi des traitements soient identiques pour l'ensemble des traitements, notamment pour la dacarbazine ?

- 42) Pourriez-vous nous fournir le rapport de l'étude BOT-MM ainsi que celui portant sur l'interrogation de l'avis d'expert supplémentaire ? Comment est fixée la répartition des modes de prise en charge entre l'ambulatoire et les séjours hospitaliers, pour chaque événement, et par qui ?

Explication de la question : Les ressources consommées pour chaque événement indésirable proviennent d'avis d'experts (étude BOT-MM ou avis d'expert supplémentaire). Aucun rapport présentant la méthode et les résultats (nombre d'experts, questionnaire...) n'est disponible. Par ailleurs, la façon dont est fixée la répartition des modes de prise en charge entre l'ambulatoire et les séjours hospitaliers, pour chaque événement, n'est pas précisée. Cette répartition provient-elle des avis d'experts ?

- 43) Concernant les traitements de 2ème ligne pris en compte, un cycle de traitement par dacarbazine est ajouté à tous les traitements dès lors que le patient passe dans l'état post-progression. Les auteurs précisent qu'il n'y avait pas de données dans la littérature pour justifier la prise en compte d'un traitement plutôt qu'un autre susceptible d'être administré en seconde ligne en post-progression en vie réelle. Pourtant, dans les essais cliniques Combi-v et Combi-v, des données sont disponibles sur les traitements reçus en post-progression (données dans le rapport soumis à la CT). Pourquoi ne pas avoir pris en compte ces données ? Au vu du pourcentage de patients vivants en progression à moyen et long terme, pourriez-vous justifier davantage le fait de ne prendre en compte qu'un seul cycle de dacarbazine ?

Concernant la valorisation des coûts

- 44) Pourriez-vous préciser le prix revendiqué par mg du trametinib ? En effet, seul le prix revendiqué de l'association ([REDACTED] € TTC) est présenté pour un traitement de 30 jours. Ce prix n'est pas retrouvé lorsque l'on prend le prix revendiqué d'une boîte de 30 comprimés de 2

mg disponible dans le rapport pour le CEPS qui est de [REDACTED] € TTC, et qui aboutirait à un prix revendiqué de [REDACTED] € TTC pour 30 jours.

- 45) Pourriez-vous expliquer pourquoi tous les coûts de la section « Charges directes » ont été retirés du coût de production du séjour pour valoriser le coût d'administration de la dacarbazine, et pas seulement les médicaments facturables en sus ? Dans ce cas, comment est pris en compte le coût de la dacarbazine ?
- 46) Dans le cadre de la valorisation du coût d'administration de la dacarbazine, les coûts de structure ne sont pas retrouvés. Dans l'ENCC 2012, le GHM 28Z07Z a un coût de structure de 23€ pour les établissements ex-DG et de 29€ pour les établissements ex-OQN. Pourriez-vous préciser le calcul effectué ?
- 47) Pourriez-vous préciser les taux moyen de dépassement appliqués aux actes d'ECG et de scintigraphie myocardique ? En effet, les taux moyen de dépassement appliqués aux actes d'ECG et de scintigraphie myocardique ne permettent pas de retrouver les coûts totaux avec dépassement. Il semblerait notamment que ce soit le taux de dépassement pour une consultation chez un dermatologue qui soit appliqué à l'acte d'ECG.
- 48) Pourriez-vous préciser les coûts estimés pour la prise en charge des événements suivants : lymphopénie, fièvre et rashes ? sachant que les coûts sont discordants entre le tableau 31 du rapport technique et les annexes présentant pour chaque événement les méthodes de valorisation.

Concernant le calcul des coûts

- 49) Pourriez-vous présenter la méthode pour attribuer un coût hebdomadaire à chaque cycle du modèle, notamment pour les coûts de suivi ?
- 50) Pourriez-vous préciser les indices de prix à la consommation utilisés pour revaloriser les coûts en euros 2015 ?

Concernant le calcul des coûts

- 51) Pourriez-vous expliquer pourquoi les coûts de suivi (sans progression) de l'association dabrafenib-trametinib sont si élevés par rapport aux autres traitements et que les coûts de suivi en post progression sont toujours plus élevés ?
- 52) Pourriez-vous expliquer pourquoi les coûts associés aux EI sont si faibles ? Y a-t-il une sous-estimation des occurrences de survenue des EI ?

Résultats et analyses de sensibilité

Concernant la présentation des résultats

- 53) **Il est attendu que les résultats des analyses de sensibilité déterministes et en scénario soient présentés en prenant en compte de façon simultanée tous les traitements (approche en frontière d'efficacité). Cette présentation a pour objectif de voir si la variation d'un paramètre ou la mise en place d'un scénario modifie la frontière d'efficacité.**
- 54) Pour les résultats des analyses de sensibilité déterministes et des analyses en scénarios, pourriez-vous fournir pour chaque borne des paramètres testés, en plus de la valeur du RDCR obtenu, la variation relative par rapport au RDCR de l'analyse de référence ?

55) Pourriez-vous fournir un tableau avec les pourcentages de patients dans les trois états du modèle (vivants sans progression, en progression, décédés) à 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans, 5 ans, 10 ans, 15 ans et 20 ans pour tous les traitements comparés?

Présentation attendue des résultats :

	Traitement 1			Traitement 2			...	Traitement n		
	SSP	PP	DCD	SSP	PP	DCD		SSP	PP	DCD
1										
2										
3										
4										
5										
10										
15										
20										

Notes. SSP : vivants sans progression de la maladie, PP : vivants en post-progression, DCD : décédés

Concernant les analyses de sensibilité déterministes et en scénario

56) Les valeurs des bornes retenues pour les analyses de sensibilité déterministes et les choix effectués pour les analyses en scénario doivent être présentées et justifiées, ainsi que leur source. Il est attendu que les bornes et valeurs choisies permettent de refléter toute l'incertitude.

57) Des analyses de sensibilité déterministes supplémentaires sont attendues :

- L'analyse sur un horizon temporel de 5 ans n'a pas été réalisée, comme indiqué au début du rapport technique. Pourriez-vous nous fournir les résultats ?**
- Une analyse sur un horizon temporel de 15 ans ;**
- Une analyse sur les coûts mensuels de suivi en post-progression** (seule une variation des coûts mensuels de suivi en pré-progression est testée).

58) Des analyses en scénario supplémentaires sont attendues (avec réalisation des analyses de sensibilité probabilistes) :

- Les analyses sur les prix simulés, dans le cadre de l'analyse « sans effet de classe » ;**
- Une analyse faisant varier la durée de traitement en pré-progression, considérant ainsi un arrêt de traitement avant une rechute ;**
- Une analyse prenant en compte un différentiel de survenue des événements indésirables de 2% et plus entre les traitements.**

59) Concernant l'analyse de sensibilité déterministe prenant les courbes de Kaplan Meier sur la durée des essais, pourriez-vous préciser quelles estimations sont prises entre la fin des essais et l'horizon de 5 ans ?

60) Pourriez-vous préciser si la variation du décrétement d'utilité en pré-progression versus la parfaite santé ne porte que sur l'association dabrafenib-trametinib ?

61) Pourriez-vous préciser si la variation du décrétement d'utilité en post-progression versus pré-progression ne porte que sur l'association dabrafenib-trametinib ?

Concernant les analyses de sensibilité probabiliste

- 62) Une présentation et une justification de la méthodologie adoptée pour choisir les différentes distributions et estimer les paramètres des lois est attendue.** Dans ce cadre, pourriez-vous nous fournir un tableau récapitulatif présentant pour chaque paramètre les lois de distribution testées ainsi que les indicateurs statistiques de la distribution choisie permettant d'apprécier la pertinence de ce choix au regard de l'incertitude existante sur les valeurs possibles du paramètre (par ex intervalle intercentile, intervalle interquartile, médiane).
- 63) Selon quelle loi avez-vous fait varier les paramètres de la loi log-normale pour l'association dabrafenib-trametinib ? Il est attendu, comme mentionné à la question précédente, que soit rapportée la méthode de détermination de cette loi.**
- 64) Pourriez-vous préciser la méthode utilisée pour faire varier les HR ? Il est attendu que le HR de chaque traitement varie selon une loi qui rend compte de l'incertitude sur son estimation, reflétée par l'intervalle de crédibilité du HR estimé dans la méta-analyse.**
- 65) Pour la prochaine analyse de référence, il est attendu que l'incertitude sur tous les paramètres de survie (SSP et SG) soit explorée en analyse de sensibilité probabiliste, qu'il s'agisse de paramètres d'une loi de distribution ou de HR. La méthode pour déterminer la loi permettant de faire varier ces paramètres de survie est attendue être rapportée avec précision ainsi que les indicateurs statistiques de chaque loi (cf question 62).**
- 66) La méthodologie de présentation des résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste et notamment de la courbe d'acceptabilité multi-options en bénéfice net, n'est pas présentée. Une présentation complète est attendue.**
- 67) Pourriez-vous réaliser un graphique coût-efficacité avec toutes les simulations de chaque traitement, avec en abscisses et en ordonnées les QALYs et les coûts et non les différentiels de QALYs et de coûts ?**
- 68) Il est par ailleurs attendu que les courbes d'acceptabilité soient interprétées. Pourriez-vous présenter dans un tableau, pour chaque traitement, le % de simulations qui maximisent le bénéfice net, pour plusieurs dispositions à payer λ ?**

disposition à payer λ	Dabrafenib-trametinib	Vemurafenib	Dabrafenib	Dacarbazine
$\lambda 1$	% simulations maximisant le BN	% simulations maximisant le BN	% simulations maximisant le BN	% simulations maximisant le BN
$\lambda 2$				

λ 3				
...				

Validité du modèle

- 69) Il est attendu que soient comparés les résultats en termes de survie sans progression et survie globale générés par le modèle à différents temps aux données disponibles dans la pathologie.

Bibliographie

1. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):527-34
2. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1889-94
3. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):323-32
4. INCa. Mélanome cutané métastatique - Rapport intégral Collection Avis & Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2013
5. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/14-melanome-cutane/49-mortalite-melanome-cutane-france.html>
6. AVIS N° 2016.0002/AC/SEM du 13 janvier 2016 du collège de la Haute Autorité de Santé en vue de l'inscription sur la liste prévue à l'article L.5123-2 du code de la santé publique de la spécialité OPDIVO (nivolumab) dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique)
7. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:126-132.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.Melanoma. Version 3.2015
9. HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- 10.NICE IC498: Vemurafenib for the treatment of BRAFV600 mutation positive malignant melanoma. Response to consultee, commentator and public comments on the second Appraisal Consultation Document (ACD). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2012.
- 11.C. Bedane, M.T. Leccia, B. Sassolas, B. Bregman, C. Lebbé & on behalf of the French investigators of the MELODY study (2013) Treatment patterns and outcomes in patients with advanced melanoma in France, *Current Medical Research and Opinion*, 29:10, 1297-1305
- 12.Bell H., Latimer N. Adjusting for treatment switching in Part C of the BRF113220 Phase 2 clinical trial: January 2015 data.School of Health and Related Research (SchARR), University of Sheffield. Final Report, June 2015.
- 13.Adjusting for treatment switching in Part C of the BRF113220 Phase 2 clinical trial: January 2015 data. Prepared by: Helen Bell and Nicholas Latimer, School of Health and Related Research (SchARR), University of Sheffield
- 14.Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Caldwell DM, Lu G, Ades AE. Evidence Synthesis for Decision Making 4: Inconsistency in Networks of Evidence Based on Randomized Controlled Trials. *Medical Decision Making*. 2013;33(5):641-656
- 15.Balch et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27:6199-6206
- 16.De Leotoing L. et al. An assessment of the hospitalization costs of melanoma in France in the advanced/metastatic setting: the melissa study (melanoma in hospital costs assessment) _ Poster PCN 99 - ISPOR 18th Annual European Congress 7-11 NOVEMBER 2015 - MILAN, ITALY.

~



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