



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Opdivo[®] (nivolumab)

Traitement adjuvant du mélanome

BMS France

Date de validation par la CEESP : 16 avril 2019

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

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	7
1.1	Sur le contexte.....	7
1.2	Sur l'analyse de l'efficacité	7
1.2.1	En ce qui concerne l'efficacité	8
1.3	Sur l'analyse d'impact budgétaire	8
1.3.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	8
1.3.2	En ce qui concerne l'impact budgétaire.....	8
1.4	Conclusion de la commission	9
1.5	Données complémentaires attendues.....	9
2.	Synthèse des réserves émises par la CEESP	10
3.	Annexe 1 – Contexte de la demande	12
3.1	Contexte administratif.....	12
3.2	Contexte clinique	13
4.	Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique	14
5.	Annexe 4 - Synthèse de l'analyse critique – Analyse d'impact budgétaire	21
6.	Annexe 5 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'analyse d'impact budgétaire	24
7.	Annexe 6 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficacité.....	25
7.1	Objectif de l'étude d'efficacité.....	25
7.2	Choix structurants.....	25
7.3	La modélisation	26
7.3.1	La population simulée.....	26
7.3.2	La structure du modèle.....	29
7.3.3	Prise en compte de la dimension temporelle.....	31
7.3.4	Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle	33
7.3.5	Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrent	38
7.4	Mesure et valorisation des états de santé.....	42
7.4.1	Méthode et données.....	42
7.5	Mesure et valorisation des coûts.....	43
7.5.1	Coûts pris en compte.....	43
7.5.2	Mesure, valorisation et calcul des coûts.....	44
7.6	Validation du modèle	49
7.7	Présentation des résultats et analyses de sensibilité	51
7.7.1	Résultats de l'étude d'efficacité	51
7.7.2	Analyse de l'incertitude.....	54
7.7.3	Discussion par l'industriel des résultats.....	60
7.7.4	Analyse et conclusion de la HAS.....	60
8.	Annexe 7 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	62
8.1	Objectif de l'analyse proposée	62
8.2	Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire.....	62
8.3	Méthode et hypothèses	64
8.4	Mesure et valorisation des coûts.....	68
8.5	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....	69

8.6	Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire	73
9.1	Revue systématique de la littérature	75
9.2	Extraction et évaluation de la faisabilité	76
9.3	Constitution du réseau.....	77
9.3.1	Les réseaux	77
9.3.2	Analyse de leur cohérence	79
9.4	Méthode et analyse	79
9.4.1	Approche fondée sur des HR constants	79
9.4.2	Approche fondée sur des HR dépendant du temps	80
9.4.3	Sélection du modèle retenu pour l'analyse de référence	80
9.5	Résultats de la méta-analyse sur la SG et la SSR	80
9.5.1	Résultats par l'approche fondée sur les HR constants dans la population totale.....	80
9.5.2	Résultats de la méta-analyse dans les sous-populations.....	81
9.5.3	Résultats par l'approche fondée sur les HR dépendant du temps	83
10.	Annexe 6 – Echange avec l'industriel	84
	Bibliographie.....	94

Table des illustrations

Tableau 1. Choix structurants tels que présentées par l'auteur	25
Tableau 2. Caractéristiques des patients inclus dans les essais ou dans une étude observationnelle française	27
Tableau 3. Caractéristiques des patients simulés	29
Tableau 4. Méthodes d'extrapolation des données de SSR et de SG	35
Tableau 5. SSR et SG appliquées dans le modèle	37
Tableau 6. Fréquence des EI modélisée	40
Tableau 7. Distribution des traitements reçus post récurrence distale	41
Tableau 8. Nombre de patients et d'observations EQ-5D dans CheckMate 238.....	42
Tableau 9. Scores d'utilité et de désutilité dans le modèle	42
Tableau 10. Désutilité associée aux événements indésirables.....	43
Tableau 11. Volumes consommés et coûts unitaires	44
Tableau 12. Estimation du coût de traitement par cycle	46
Tableau 13. Coûts mensuels selon l'état de santé par poste de coût de suivi	46
Tableau 14. Coût des EI par traitement.....	46
Tableau 15. Distribution des traitements systémiques post récurrence considérés en analyse de référence	47
Tableau 16. Coût par état de santé et selon le traitement reçu	48
Tableau 17. Validation des courbes modélisées en fonction des courbes de SSR de l'essai CA 184 029.....	49
Tableau 18. Validation de la courbe modélisée en fonction de la SG dans CA184 029.....	50
Tableau 19. Données de SG à long terme pour validation du bras sans traitement actif.....	50
Tableau 20. Ensemble des résultats selon la population considérée	52
Tableau 21. Ensemble des résultats de l'analyse de coûts et de santé selon la population considérée	53
Tableau 22. HR de la SSR et de la SG versus absence de traitement dans les analyses en sous-populations	54
Tableau 23. Analyses en scénario sur les choix structurants, choix de modélisation, hypothèses et sources	55
Tableau 24. Résultats des analyses de sensibilité déterministes selon la population considérée	57
Tableau 25 : Population cible de l'AIB. Source : rapport technique de l'industriel.....	63
Tableau 26 : Traitements pris en compte dans l'AIB. Source : rapport technique de l'industriel.....	63
Tableau 27. Durée de traitement et durée moyenne de cycles en SSR. Source : rapport technique de l'industriel.....	64
Tableau 28. Parts de marché annuelles appliquées dans le scénario « sans nivolumab ». Source : rapport technique de l'industriel.....	65
Tableau 29. Parts de marché annuelles appliquées dans le scénario « avec nivolumab ». Source : rapport technique de l'industriel.....	65
Tableau 30. Coût total par patient et par traitement. Source : rapport technique de l'industriel.....	68
Tableau 31. Population rejointe par traitement selon le scénario modélisé. Source : rapport technique de l'industriel.....	69
Tableau 32. Coûts totaux – scénario « sans nivolumab ». Source : rapport technique de l'industriel.....	69
Tableau 33. Coûts totaux – scénario « avec nivolumab ». Source : rapport technique de l'industriel.....	70
Tableau 34. Impact budgétaire. Source : rapport technique de l'industriel.....	71
Tableau 35. Analyses de sensibilité réalisées. Source : rapport technique de l'industriel.....	73
Tableau 36. Résumé des demandes de modifications de l'AR.....	84
Figure 1. Structure du modèle	29
Figure 2. Courbes de SSR modélisées à partir du bras placebo de l'essai CA 184 029	36
Figure 3. Courbe de SG modélisée à partir du bras placebo de l'essai CA 184 029.....	36

Figure 4. Courbes de survie sans récurrence et de survie globale introduites dans le modèle en analyse de référence.....	37
Figure 5. Courbes de durée de traitement.....	39
Figure 6. Courbes de SSR observées et courbes modélisées dans CA 184 029	49
Figure 7. Courbe de SG observée dans CA 184 029 et courbe modélisée	50
Figure 8. Représentation graphique de l'extrapolation de la courbe « absence de traitement actif » et interférons dose faible et des études disponibles à long-terme	51
Figure 9. Relation prix et RDCR	56
Figure 10. Plan coût efficacité	58
Figure 11. Courbes d'acceptabilité selon la population considérée	59
Figure 12. Répartition de l'impact budgétaire en fonction des alternatives thérapeutiques considérées.	
Source : rapport technique de l'industriel.	71

1. Avis de la CEESP

1.1 Sur le contexte

L'évaluation, présentée par le laboratoire Bristol-Myers-Squibb – France, soutient une demande d'extension d'indication de la spécialité OPDIVO® (nivolumab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne le traitement adjuvant en monothérapie du mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou d'une maladie métastatique et ayant subi une résection complète.

Pour cette extension d'indication, l'industriel revendique :

- au moment du dépôt du dossier, une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III),
- suite à l'échange technique un RDCR de 34 620€/QALY par rapport l'interféron à faible dose (**invalidé par la CEESP**) et un [REDACTED] cumulé à 3 ans.

Le chiffre d'affaires annuel prévisionnel a été estimé à environ [REDACTED] et toutes indications confondues dont [REDACTED] pour le mélanome en traitement adjuvant.

A ce jour, le nivolumab est aussi indiqué dans le traitement du mélanome avancé en monothérapie ou en association à l'ipilimumab, dans le CBNPC en 2^e ligne, dans le carcinome à cellules rénales, dans le lymphome de Hodgkin et dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou. D'autres extensions d'indication sont à prévoir, plusieurs essais de phase III sont en cours.

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association française « MELANOME France » portant sur l'évaluation du nivolumab a été transmise à la HAS. Des « douleurs, angoisses, impacts sur la vie quotidienne » et métastases cérébrales sont citées comme conséquences principales de l'évolution de la maladie. La contribution évoque plusieurs points importants pour les patients : « d'améliorer la conception des essais cliniques », de trouver des « solutions intelligentes de partage de risque pour les prix non-soutenables », de développer des registres « utiles » et « efficaces » permettant aussi aux patients d'être mieux informés. La synthèse de cette contribution met l'accent sur les points suivants : les traitements « marchent mieux en première ligne » et diminuent la morbidité, les patients sont « bien informés » ; ils demandent le choix « de décider leur risque/bénéfice avec les équipes clinique », permettant aussi une meilleure gestion, et un signalement précoce, des effets secondaires liés aux traitements. Cette contribution conclut « qu'un traitement adjuvant pendant 1 an susceptible de réduire la probabilité d'évoluer vers un stade 4 est vraiment désiré par les patients et leurs proches ».

1.2 Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse médico-économique est d'évaluer l'efficience du nivolumab à l'aide d'une analyse coût-utilité dont le critère de résultat est l'année de vie ajustée sur la qualité de vie (QALY).

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication n'est pas acceptable et soulève 2 réserves majeures portant sur les points suivants :

- Le choix d'un modèle d'aire sous la courbe n'est pas adapté à l'objectif de l'évaluation portant sur un traitement adjuvant dont l'impact sur la survie globale n'est pas observable directement dans les essais cliniques et impose donc le recours à un modèle prédictif. Le choix de ce modèle n'a pas été correctement justifié et son impact n'a pas été évalué.

- L'hypothèse de risque proportionnel pour le pembrolizumab n'est pas validée (les courbes log-cumulés de risques se croisent). Le choix retenu n'est donc pas méthodologiquement recevable et n'a pas été justifié.

Par ailleurs, la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) souligne que la méthode sur laquelle repose l'analyse soulève également 6 réserves méthodologiques importantes qui sont détaillées dans les annexes.

1.2.1 En ce qui concerne l'efficience

Compte tenu des deux réserves majeures, l'efficience ne peut pas être démontrée.

1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du nivolumab est acceptable, bien qu'elle soulève deux réserves importantes portant sur :

- La présentation insuffisante de la méthode d'estimation des durées de traitement, dont l'impact n'est pas suffisamment exploré en analyse de sensibilité ;
- L'absence d'analyses de sensibilité sur les paramètres relatifs aux traitements dont l'arrivée est concomitante (parts de marché, durée de traitement, prix).

1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué de 10,58€/mg TTC, et sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel, l'impact budgétaire de la mise à disposition des nouveaux traitements adjuvants est estimé à [REDACTED]. La dépense totale de prise en charge dans l'indication serait alors multipliée par [REDACTED]. Cet impact budgétaire est constitué majoritairement du coût d'acquisition des traitements adjuvants qui représente [REDACTED].

Selon les hypothèses retenues par l'industriel, la part de l'impact budgétaire attribuable à nivolumab représente [REDACTED] de l'impact budgétaire total, soit [REDACTED] patients traités.

Parmi les paramètres et hypothèses testés, la taille de la population cible, le prix de nivolumab et sa part de marché font le plus varier l'impact budgétaire. La répartition des autres traitements nouvellement disponibles dans l'indication et leurs prix respectifs seront également un déterminant de l'impact budgétaire total. Considérant le coût d'acquisition retenu des deux autres traitements dont l'arrivée est concomitante (pembrolizumab et l'association dabrafenib et trametinib), l'impact budgétaire diminue lorsque la part de marché du nivolumab augmente par rapport à celle de ces autres traitements. Toutefois, ce résultat est incertain et aucune analyse de sensibilité n'a été conduite pour prendre en compte une éventuelle baisse du coût d'acquisition de ces traitements.

1.4 Conclusion de la commission

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

- l'évaluation médico-économique soumise par l'industriel ne permet pas de renseigner l'efficacité du nivolumab dans le traitement adjuvant du mélanome ;
- la prise en compte des traitements dont l'arrivée est concomitante au produit évalué répond bien aux enjeux de l'évaluation de l'efficacité dans l'indication ;
- l'intégration de ces traitements rend toutefois nécessaire d'adapter l'évaluation en prenant en considération :
 - l'incertitude qui entoure l'estimation des effets relatifs des immunothérapies entre elles dans les choix retenus en analyse de référence et leur justification ;
 - l'impact de la variation de paramètres susceptibles d'avoir un impact sur les résultats tel que les coûts d'acquisition du traitement évalué, mais également de ceux dont l'arrivée est concomitante dans les analyses de sensibilité ;
 - l'importance de produire des analyses en sous-populations robustes compte tenu de l'impact du statut mutationnel BRAF dans la prise en charge.
- L'absence de modélisation suffisante des séquences de traitements prenant en compte les récidives génère une incertitude non quantifiable alors que c'est un déterminant de l'efficacité d'un traitement adjuvant dans la stratégie de prise en charge du mélanome en vie réelle.
- Le passage d'une stratégie de surveillance active pour 90% des patients à une prise en charge par traitement adjuvant aura des conséquences à prendre en compte :
 - pour le décideur, l'impact sur le budget de l'Assurance Maladie de la mise à disposition de nivolumab dans l'indication évaluée est estimé à [REDACTED]. Cela s'inscrit dans un contexte de mise à disposition de nouveaux traitements adjuvants dans l'indication pour lesquels l'impact budgétaire total est estimé à [REDACTED]. La dépense totale de prise en charge dans l'indication serait alors multipliée par [REDACTED]. Cet impact budgétaire est constitué à [REDACTED].
 - pour les patients, en termes d'efficacité attendue mais également de tolérance et de qualité de vie.

1.5 Données complémentaires attendues

Des données de survie globale associées au traitement adjuvant sont nécessaires pour documenter l'efficacité.

Des données de vie réelle sont attendues pour documenter au mieux les séquences de traitements en tenant compte de l'impact du traitement adjuvant sur la distribution et l'effet des traitements en cas de récidive.

Considérant l'impact attendu de l'arrivée d'un traitement adjuvant du mélanome pour les patients, des données de qualité de vie sont attendues.

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

Tableau : synthèse des réserves de l'analyse d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Prise en compte des traitements ultérieurs reposant sur des hypothèses fortes et non validées sur la survie associée dont l'estimation des durées de traitement.		+	
Choix d'un modèle d'aire sous la courbe pas adapté à l'objectif de l'évaluation portant sur un traitement adjuvant dont l'impact sur la survie globale n'est pas observable directement dans les essais cliniques et impose donc le recours à un modèle prédictif. Le choix de ce modèle n'a pas été correctement justifié et son impact n'a pas été évalué.			++
Méta-analyse avec un réseau pauvre, des populations hétérogènes et une absence de comparaison directe entre placebo et nivolumab résultant notamment par l'absence de HR significatif en pembrolizumab vs nivolumab.		+	
Hypothèse de risque proportionnel pour pembrolizumab pas validée (les courbes log-cumulés de risques se croisent). Le choix retenu n'est donc pas méthodologiquement recevable et n'a pas été justifié.			++
Modélisation des courbes de survie sans explicitation des choix retenus concernant le choix d'une référence externe après 5 ans. Ce choix remet en cause la modélisation via une fonction paramétrique de données d'essai disponibles sur un suivi de 4,5 ans dont le choix n'est pas conforme aux recommandations sans que ce soit justifié.		+	
Absence d'explication et donc de justification de l'utilisation d'un coefficient d'ajustement entre CA 184 029 à CheckMate 238 non mentionné dans le rapport technique.		+	
Courbes de survie modélisées ne sont pas représentées pour l'ensemble des comparateurs retenus : il manque pembrolizumab.	-		
Estimation des fréquences des EI pour l'interféron à faible dose fondée sur une moyenne de fréquences observées dans des essais incluant ceux portant sur l'interféron à forte dose.		+	
Application du taux d'EI observé pour nivolumab pour les EI non reportés pour pembrolizumab	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Méthode pour dériver l'utilité de l'état de santé post progression incohérente.	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Absence de discussion sur la cohérence entre les durées de traitement post récurrences modélisées et la durée de survie dans cet état.	-		
Absence de discussion et d'analyse critique de l'étude utilisée pour estimer les coûts de suivi.	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Analyses de sensibilité en scénarios limitées, en particulier concernant la comparaison entre les deux immunothérapies et l'estimation de la survie globale des thérapies arrivant de façon concomitante.		+	

Tableau : synthèse des réserves de l'analyse d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Présentation insuffisante de la méthode d'estimation des durées de traitement, dont l'impact n'est pas suffisamment exploré en analyse de sensibilité		+	
Incohérences entre le rationnel de calcul des parts de marché et les valeurs modélisées	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Absence de présentation des résultats de l'AIB par sous-population selon le statut mutationnel BRAF	-		
Absence d'analyses de sensibilité portant sur les paramètres relatifs aux traitements dont l'arrivée est considérée concomitante (parts de marché, durée de traitement, prix)		+	

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Contexte administratif

Objet	Description (source industrielle)
Traitement	Nivolumab (Opdivo®) 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, anti-corps monoclonal humanisé
Laboratoire	Bristol-Myers-Squibb France
Domaine thérapeutique	Cancérologie
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.
Indication AMM	En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.
Indication revendiquée au remboursement	Identique à l'indication d'AMM
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III
Statut particulier	Médicament de la liste en Sus
AMM	Opinion positive du CHMP : 28 juin 2018 Centralisée, accordée le 30 juillet 2018
Prix revendiqué	10,58€/mg TTC
Historique du remboursement	13/01/2016 : mélanome avancé (non résécables ou métastatique), en monothérapie 03/02/2016 : CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie 05/10/2016 : carcinome à cellules rénales localement avancé après un traitement antérieur. 11/01/2017 : CBNPC de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. 19/04/2017 : lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV). 03/05/2017 : mélanome avancé en association avec Ipilimumab uniquement en 1ère ligne (ECOG 0 ou 1, B-RAF non muté, sans métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent). 31/01/2018 : En monothérapie dans le cancer épidermoïde des voies aérodigestives en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.
Estimations (industriel)	
- Population cible	- Une incidence annuelle de 2 200 patients
- Dépense moyenne / patient	- [REDACTED]
- Montant remboursable	- [REDACTED]
- CA annuel	- [REDACTED]

SMR : service médical rendu ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; CA : chiffre d'affaires ; HT : hors taxe; TTC : toutes taxes comprises.

3.2 Contexte clinique

Demande	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Opdivo® (nivolumab) est une immunothérapie spécifique, conçue pour réactiver le système de défense immunitaire contre les tumeurs. En se liant au récepteur PD-1 des lymphocytes T activés, le nivolumab bloque la liaison avec les ligands PD-L1 et PD-L2, ce qui permet de rétablir la réponse immunitaire spécifique anti-tumorale des lymphocytes T.
Pathologie concernée	Le mélanome est la forme la plus agressive de cancer de la peau. Il s'accompagne généralement d'un pronostic sombre. L'Organisation Mondiale de la Santé a estimé 132 000 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués dans le monde en 2017. En France, environ 15 000 ont été diagnostiqués alors que le nombre de décès estimés est de 1 783.
Prise en charge thérapeutique	La stratégie de traitement adjuvant du mélanome fait l'objet de plusieurs recommandations nationales et internationales, y sont présentées les options suivantes : • la surveillance sans traitement adjuvant, • un traitement à base d'interféron dans sa forme non pegylée à faible dose. En France, les données observationnelles disponibles montrent qu'environ 90% des patients ayant bénéficié d'une résection complète de leur mélanome ne reçoivent pas de traitement adjuvant. Récemment, outre nivolumab, deux interventions ont été approuvées en 2018 dans le traitement adjuvant du mélanome : • L'association dabrafenib + trametinib chez les patients porteurs de la mutation BRAF, AMM obtenue le 29 août 2018. • Pembrolizumab, AMM obtenue le 17 décembre 2018.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	1 ^{ère} intention dans la prise en charge médicamenteuse du traitement adjuvant du mélanome stade III et IV chez les patients adultes ayant subi une résection complète.

3.3 Essais cliniques en cours

En janvier 2019, Bristol-Myers-Squibb est identifié dans la Base ClinicalTrials.com comme sponsor, selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé, de 12 essais cliniques de phase III impliquant l'utilisation de nivolumab dans la prise en charge des cancers mélaniques.

Par ailleurs, la base ClinicalTrials permet d'identifier 62 essais de phase III impliquant l'utilisation de nivolumab en cancérologie contre d'autres types de cancer solides : les carcinomes rénaux, les cancers bronchiques non à petites cellules, les cancers tête et cou, le mésothéliome, les cancers gastriques, carcinomes hépatocellulaires ; également des cancers liquides : le myélome multiple, maladie de Hodgkin.

L'industriel indique que des demandes d'extensions sont à attendre dans les années à venir dans 13 types de cancers dont le mélanome.

4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique

Contexte : demande d'extension d'indication chez les patients adultes, en monothérapie, dans le traitement adjuvant d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète. L'industriel revendique un SMR important et une ASMR III.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
L'objectif de l'évaluation économique est d'établir la frontière d'efficience pour le traitement adjuvant en monothérapie des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.	Conforme L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement et avec l'AMM obtenue.
Choix structurants	
Type d'analyse : ACU complétée d'une ACE avec années de vie gagnées comme critère de résultat.	Conforme
Perspective : Collective (Assurance maladie, complémentaires et patients) <u>Analyse en scénario</u> : aucune	Acceptable
Horizon temporel : 20 ans <u>Analyse en scénario</u> : vie entière	Acceptable, le choix de la durée déterminée est arbitraire mais le fait de ne pas être sur un horizon vie entière limite l'incertitude et est conservateur.
Actualisation : 4% <u>Analyse en scénario</u> : 0%, 2,5%, 6%	Conforme
Population d'analyse : Patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète. <u>Analyse en sous-population</u> : patients sans mutation BRAF (62% des cas de mélanome en France, estimé à 52% des patients de l'essai CheckMate 238) et avec mutation BRAF	Population d'analyse conforme à l'indication et choix de l'analyse en sous population justifiée. Il est noté que l'essai CheckMate 238 n'était pas stratifié sur le statut BRAF. Les analyses en sous-population selon le statut BRAF permettent de prendre en compte les comparateurs spécifiques à chacune des populations.
Options comparées - Intervention : nivolumab - Comparateurs : - absence de traitement actif ; - Interférons (INF) à faible dose ; - Pembrolizumab <u>Analyse en sous-population</u> : l'association dabrafenib-trametinib dans la sous population BRAF muté.	Le choix des comparateurs est conforme aux recommandations. Les options thérapeutique ayant une AMM et dont le prix est connu ont été prises en considération.

Modélisation	
Population simulée : Population de l'essai de phase III CheckMate 238 (incluant 68 patients français) avec un ajustement sur la population de l'essai CA 184 029 pour la répartition des patients par stade de la maladie modélisée. <u>Analyse en scénario</u> : aucune	Sur la base donnée disponibles et rapportées par l'industriel, la représentativité de la population simulée semble acceptable, mais les données disponibles concernent peu de paramètres. Les patients inclus dans l'essai KN189 ont été sélectionnés sur leur état de santé général (score ECOG≤1). Le RDCR estimé n'est pas transposable à des patients ayant un état de santé dégradés.
Structure du modèle : Modèle de survie partitionnée à trois états de type « aire sous la courbe ». 3 états de santé : « Survie sans récurrence » (SSR), « Survie post-récurrence » (SPR) et « Décès ». <u>Analyse en scénario</u> : Aucune Événements intercurrents : <i>Arrêt de traitement</i> : toutes causes et durée maximale. - courbes KM de nivolumab pour les immunothérapies (nivolumab et pembrolizumab) avec une durée maximale de traitement de 12 mois - taux de décroissance linéaire fondé sur le % de patients ayant reçu le traitement sur la durée maximale pour l'interféron avec une durée maximale de 18 mois. <i>EI</i> : Grade 1-2 fréquence ≥10% et grade 3-4 fréquence ≥1% dans au moins 1 essai pivot. Coût des EI appliqué en une seule fois dans le 1^{er} cycle du modèle (idem pour les désutilités). <i>Traitement post récurrence</i> : Deux types de récurrences sont prises en compte locorégionale ou distale (d'emblée ou précédé d'une récurrence locorégionale). Les proportions de récurrences selon leur type et les traitements reçus post-récurrences sont indépendants du traitement adjuvant reçu.	Le choix de la structure peut être discuté car en l'absence de donnée de SG pour 2 comparateurs, le modèle de survie partitionnée repose entièrement sur l'estimation de la SSR. Dans la mesure où le modèle informatique avait été prévu pour tester un modèle de Markov, il aurait été apprécié d'avoir une analyse de sensibilité testant cette structure pour l'analyse médico-économique soumise en France. Les données disponibles ne permettent pas modéliser les arrêts de traitement de la même façon pour tous les comparateurs. Le choix est acceptable, mais non testé. Compte tenu des données disponibles, les coûts appliqués post-récurrence métastatique ne sont pas liés à l'efficacité attendue des traitements de la récurrence. Pour tester l'impact de ces coûts par rapport à l'absence d'efficacité modélisée des traitements post-récurrence, un scénario extrême sans les coûts des traitements ultérieurs a été testé : le RDCR augmente de 20%.

Gestion de la dimension temporelle : Durée de simulation : 20 ans Cycles : 28 jours, avec correction de demi-cycle Méthode d'extrapolation : Extrapolation en un seul morceau avec un modèle paramétrique (hypothèse des risques proportionnels validée pour les essais par le test de Wald et la MAR par la technique des polynômes fractionnaires). Méthode d'estimation des courbes de survie : <u>Données sources :</u> L'essai phase de III CheckMate 238, de supériorité, randomisée en double aveugle nivolumab vs ipilimumab chez les patients présentant un mélanome de stade III ou IV après résection complète. 906 patients (randomisation 1 :1). Données à 24 mois. L'essai de phase III CA 184 029, randomisée en double-aveugle, visant à déterminer l'efficacité et la toxicité d'un traitement adjuvant post-opératoire sous ipilimumab en comparaison avec un placebo chez des patients atteints de mélanome réséqué de stades IIIA, IIIB ou IIIC. 951 patients (randomisation 1:1). Un suivi médian de 4,5 ans. <u>Méta-analyse en réseau</u> incluant l'ensemble des données sélectionnées au niveau agrégé par une RSL. <u>Un modèle prédictif de la SG de nivolumab</u> fondé sur 15 essais cliniques évaluant des stratégies thérapeutiques représentant 4 types de mécanisme d'action et l'absence de traitement actif.	Une durée de simulation à 20 ans est acceptable. L'hypothèse d'un HR constant dans le temps est acceptable pour l'absence de traitement, les interférons à faible dose et nivolumab. Pour pembrolizumab, les courbes log-log versus placebo se croisent en 2 endroits ce qui suppose une rupture de tendance. Ce point n'est pas discuté par l'industriel. L'extrapolation de la SG pour les immunothérapies repose sur plusieurs hypothèses non validées : le modèle prédictif de survie et l'hypothèse de risque constant dans le temps sur la SG. L'hypothèse sous-jacente d'une rémanence de l'effet traitement n'a pas été discutée par l'industriel.
---	--

Estimation des courbes de survie :

	Paramètre	Méthode
SSR observation	Courbes de KM SSR (CA184-029)	Modélisation par une fonction spline 2-noeuds hasard
SSR Nivo	HR vs. placebo = 0,50 [0,39 ; 0,65]	HR issus de la MAR appliqués à la courbe de référence SSR.
SSR INF faible dose	HR vs. placebo = 0,90 [0,78 ; 1,04]	
SSR Pembro	HR vs. placebo = 0,57 [0,46 ; 0,71]	
SG observation	Courbes de KM SG (CA 184-029)	Modélisation par une fonction spline 1-noeud normal.
SG Nivolumab	HR vs placebo = 0,57 [0,47 ; 0,71]	Equation de corrélation SSR et SG issue du modèle prédictif
SG INF faible dose	HR vs placebo = 0,90 [0,78 ; 1,06]	HR issus MAR appliqués à la courbe SG de référence
SG Pembro	HR vs. placebo= 0,64 [0,54 ; 0,76]	Equation de corrélation SSR et SG issu du modèle prédictif

Analyse en scénario :

- SSR : 2 modèles paramétriques testés :
 - Spline 1 noeud – odds
 - Log logistique ;
- SG : 1 modèle paramétrique testé : gamma généralisé, + SG de nivolumab égale à celle d'ipilimumab dans CA 184 029.

Probabilités associées aux évènements intercurrents :

- Arrêt de traitement : Pour nivolumab, courbe TTD de l'essai CheckMate 238. Pour pembrolizumab, hypothèse d'une durée de traitement identique à celle de nivolumab. Pour l'interféron à faible dose, une courbe de TTD linéaire a été produite et tronquée à 18 mois à partir

La démarche mise en œuvre pour ajuster les données de CA 184 029 à celles de CheckMate 238 et ce qui est retenu en analyse de référence n'est pas clair (un HR est présenté sans expliquer comment il est appliqué et une méthode « corrected group Prognosis » est mentionnée sans que son utilisation soit clairement définie).

Compte tenu des limites de la MAR (réseau pauvre, pas de connexion directe entre nivolumab et placebo, résultats nivo vs pembro non significatifs), l'interprétation des résultats et notamment concernant la place respective des deux immunothérapies est à interpréter avec précaution.

Méthode d'estimation des courbes de survie non clairement présentée et insuffisamment justifiée (incohérences entre les différents documents transmis à la HAS) concernant l'extrapolation après 5 ans : si une source externe après 5 ans, est utilisée comme cela est indiqué dans les réponses aux questions techniques, le choix d'avoir appliqué une fonction paramétrique aux courbes de survie de l'essai CA 184 029 alors que le suivi dans l'essai CA 184 029 est de 4,5 n'a pas de sens. Les choix relatifs à cette extrapolation ne sont par ailleurs à aucun moment justifiés.

Le choix de la fonction paramétrique utilisée pour la SSR n'est pas justifié. Sur les critères AIC et BIC, la fonction Spline à 2 nœuds – hasards retenue n'apparaît qu'en 3e position. En l'absence de justification, il ne peut être considéré que ce choix suit les recommandations de Latimer 2011 comme annoncé.

Les courbes de survie modélisées ne sont pas représentées pour l'ensemble des comparateurs retenus, il manque pembrolizumab.

Durée de traitement : choix acceptables considérant les données disponibles.

Événements indésirables : choix d'appliquer la même fréquence aux EI identifiés dans l'essai CheckMate 238 mais non rapportés dans l'essai KN 054 n'est pas suffisamment justifié. Un choix plus conservateur aurait pu être

des données d'un essai décrivant l'arrêt de traitement chez 453 patients initiés par IFN alpha-2a. - <u>EI</u> : Essai CheckMate 238 pour nivolumab, KN 054 pour pembrolizumab avec hypothèse de fréquence identique à nivolumab pour les EI identifiés dans CheckMate 238 et non reporté dans KN 054 et pour l'INF moyenne pondérée des fréquences identifiées à partir de 4 essais pour les EI de grades 3-4 sur les INF et 1 essai pour les grades 1-2. - <u>Traitement post-récidive</u> : CheckMate 238 utilisé pour déterminer les distributions du type de récurrence (27% locorégionale et/ou 73% distale) et de traitement si locorégionale (33,3% par chirurgie dont 9,5% également par radiothérapie). Après une récurrence distale, 100% des patients traités selon une distribution fondée sur les parts de marché françaises des traitements systémiques du mélanome avancé en 1ère ligne. N'impacte que les coûts dans la modélisation. <i>Analyse en scénario</i> : Distribution des taux de récurrences de l'essai CA 184 029 et d'une publication française, distribution des thérapies ultérieures sans retraitement par le traitement adjuvant initial, absence de thérapies ultérieures.	retenu. Les études retenues pour estimer les fréquences d'EI pour l'INF ne sont pas spécifiques au dosage faible. Traitements post-récurrences : les hypothèses retenues sont acceptables en l'absence de données en conditions réelles d'utilisation. Les analyses de sensibilité sur les distributions de récurrences et les traitements ultérieurs ne permettent que partiellement d'estimer l'impact des hypothèses dans la mesure où l'efficacité des traitements ultérieurs ne peut être correctement prise en compte. Par ailleurs, il existe une incertitude structurelle quant aux séquences de traitements possibles au stade métastatique après un traitement reçu au stade adjuvant en fonction des alternatives disponibles (retraitement ou non par une même classe thérapeutique).
Valorisation des résultats de santé	
Les scores associés aux états de santé sont estimés à partir des questionnaires EQ-5D 3L recueillis dans l'essai CheckMate238. La matrice de pondération française (Chevalier J 2013) a été utilisée. L'utilité à l'inclusion (avant traitement) estimée à partir de l'ensemble des patients de l'essai CheckMate 238 est appliquée. Un modèle de régression à effets mixtes (MRM) est utilisé pour estimer une utilité spécifique à nivolumab de 0,831 [IC95 : 0,814 ; 0,848] (testé en scénario). Le modèle MRM estime également le décrement de -0,094 lié à la récurrence, ensuite appliqué à l'utilité spécifique de nivolumab pour estimer l'utilité de l'état post-récurrence intégré dans le modèle pour tous les comparateurs. La désutilité liée aux EI est estimée à partir de données de littérature. <i>Analyse en scénario</i> : Score d'utilité spécifique pour les patients traités par nivolumab en SSR (sans application de la désutilité liée aux EI).	Incohérence dans la méthode d'estimation de la valorisation de l'état de santé SPR : le choix d'avoir appliqué le décrement d'utilité associé à la récurrence à l'utilité spécifique de nivolumab, qui s'applique pour l'ensemble des traitements comparés, n'est pas justifié. Par ailleurs, l'annexe présentant le modèle de régression ne permet pas de retrouver les données intégrées dans le modèle. Valeur du décrement d'utilité lié aux EI, appliquée à chaque comparateur en début de modélisation pour les EI, non présentée. Désutilité associée à une administration par IV non prise en compte. Scénario proposé peu informatif car il applique une méthode différente pour les 2 immunothérapies dont les profils de tolérance sont pourtant considérés par l'industriel comme similaires concernant l'estimation de la fréquence de survenue des EI.

Valorisation des coûts	
<u>Coûts pris en compte :</u> - coûts d'acquisition des traitements appliqués selon les RCP sur la durée du traitement. Pour nivolumab, hypothèse de perte de reliquat partielle (coût par dose*1,06). - coûts d'administration en IV et d'une injection sous cutanée appliqués à chaque administration d'un traitement en fonction de la posologie. - coûts de transports appliqués à chaque administration IV et lors de la survenue d'un EI de grades 3-4. - coûts liés au suivi en pré et post récurrence (incluant le transport) : estimés à partir de 208 patients français inclus dans une étude (Grangé F 2017) dont l'objectif était d'estimer le coût du suivi de la maladie pour le mélanome opérable, après résection dans les stades IIIB et IIIC entre octobre 2012 et avril 2013. - coûts des soins palliatifs : GHM soins palliatifs valorisé par l'ENCC. - coûts des EI : coûts moyens par EI estimés à partir de publications d'études françaises ou d'avis d'efficience antérieurs. - coûts des traitements post récurrence incluant les coûts d'acquisition et d'administration des traitements systémiques selon leur part de marché et la durée de traitement observée dans les essais, les coûts de la radiothérapie (ENCC) et de la chirurgie (ENCC) en tenant compte des proportions de patients concernées. <u>Analyse en scénario :</u> variation de la perte de reliquat pour nivolumab, coût de nivolumab, répartition des traitements systémique post-récurrence.	L'estimation des coûts associés aux traitements post-récurrences est fondée sur la durée de traitement observée dans des essais cliniques ou des études publiées, la cohérence de cette durée aurait dû être mise en perspective avec la durée de survie modélisée dans cet état pour s'assurer de la cohérence des données introduites dans le modèle considérant les hypothèses fortes faites sur la survie post-récurrence. Les coûts de suivi sont estimés à partir d'une étude dont la méthode n'a pas été suffisamment détaillée et discutée par l'industriel. Par ailleurs, il est noté que la perte de reliquat pour nivolumab pourrait être sous-estimée considérant le passage à une dose fixe de nivolumab dans la plupart des indications et la probable évolution dans cette même indication.

Validation	
Validation des données d'entrée : - pour le modèle prédictif de la SG, comparaison de l'estimation de la SG via le modèle pour ipilimumab et de la donnée observée dans CA 184 029 - pour le HR SSR de nivo vs placebo : comparaison des résultats de la MAR avec une autre méthode (comparaison indirecte). Validation des sorties du modèle : - Mise en perspective les courbes SSR et SG modélisées avec les courbes observées dans CA 184-029 pour ipilimumab et placebo. - Mise en perspective des données simulées par le modèle prédictif de la SG et des données issues d'essais cliniques pour placebo et l'interféron.	Absence de description d'une validation interne du modèle. Validation des données d'entrée du modèle : - cohérence des résultats obtenus via plusieurs méthodes ne permet pas d'éliminer l'incertitude associée à l'absence de comparaison directe entre nivolumab et placebo ; - données disponibles sont insuffisantes pour valider le modèle prédictif de la survie globale ; - aucune discussion n'est proposée pour valider les données d'utilité à partir de la littérature. - biais potentiels de l'estimation des effets relatifs avec l'ensemble des comparateurs compte tenu des données disponibles non éliminés. Validité externe : les sorties du modèle semble en accord avec les données disponibles, mais les données disponibles ne permettent pas de valider les sorties du modèle pour tous les comparateurs sur l'horizon temporel.
Analyse de sensibilité	
Analyses en scénario : des analyses en scénario sur les principaux choix structurants, sources de données, hypothèses et structure du modèle ont été effectuées. Analyses de sensibilité paramétrique : des analyses déterministes et probabilistes portant sur les principaux paramètres (efficacité, coûts, utilité, observance, traitement symptomatique, etc.) ont été conduites. Pour les analyses déterministes, les bornes des IC95% des paramètres (ou lorsque non disponibles une variation de +/- 10%) ont été utilisées.	Résultats et analyses de sensibilité clairement présentés. Dans les AS déterministe univarié, le taux d'actualisation doit varier simultanément pour les coûts et les utilités. D'autres analyses de sensibilité auraient été intéressantes, notamment : - un scénario prenant la durée maximum pour tous les traitements afin d'apprécier l'impact éventuel d'un décalage entre les arrêts de traitements modélisés et observés sur le RDCR - une analyse de sensibilité posant par hypothèse une même efficacité pour les deux immunothérapies considérant les résultats de la MAR - une analyse de l'impact de la variation du prix de pembrolizumab.

5. Annexe 4 - Synthèse de l'analyse critique – Analyse d'impact budgétaire

Evaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEESP								
Objectif										
L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est de déterminer l'impact financier de l'introduction de nivolumab en monothérapie dans le marché des traitements adjuvants des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.		Conforme								
Choix structurants										
Perspective : Assurance Maladie Obligatoire (AMO) Horizon temporel : 3 ans (2019, 2020, et 2021). Actualisation : Aucune		Conforme								
Population cible Population de l'indication avec une population cible annuelle estimée en se fondant sur les données suivantes : - 15 404 nouveaux cas de mélanome en France en 2017 - 12,3% de stade III (1 895) et 14,9% de stades IV (2 295) - 100% et 10% de résection complète pour les stades III et IV respectivement Soit 2 200 patients par an avec une évolution annuelle de +2,2%. <table><tr><th colspan="2">Nombre de cas de mélanomes de stades III-IV après résection complète sur la période 2019-2020</th></tr><tr><td>2019</td><td>2 249</td></tr><tr><td>2020</td><td>2 298</td></tr><tr><td>2021</td><td>2 349</td></tr></table>		Nombre de cas de mélanomes de stades III-IV après résection complète sur la période 2019-2020		2019	2 249	2020	2 298	2021	2 349	Conforme Avant l'échange technique, l'industriel avait estimé la population cible à 2 664 patients en 2019 soit +18% comparativement à l'estimation finalement retenue.
Nombre de cas de mélanomes de stades III-IV après résection complète sur la période 2019-2020										
2019	2 249									
2020	2 298									
2021	2 349									
Scénarios comparés										

L'AIB compare deux scénarios : avec et sans l'introduction de nivolumab dans les options de traitement adjuvant.

Sans : les options disponibles sont l'interféron à faible dose et l'observation.

Avec nivolumab : à ces options s'ajoutent nivolumab ainsi que dabrafenib+trametinib et pembrolizumab.

Conforme.

Méthode d'estimation de la population rejointe

Parts de marché :

Sans nivolumab :

	Parts de marché 2017	2019	2020	2021
Absence de traitement actif	90%	90%	90%	90%
Interféron	10%	10%	10%	10%

Avec nivolumab :

	Parts de marché 2017	2019	2020	2021
Absence de traitement actif	90%			
Interféron	10%			
Nivolumab	NA			
Pembrolizumab	NA			
Dabrafenib+trametinib	NA			

Population rejointe

	2019	2020	2021	Total
Scénario « avec nivolumab »				
Absence de traitement actif				
Interféron				
Nivolumab				
Pembrolizumab				
Dabrafenib+trametinib				
Total				

Modèle multi-cohortes ouvertes qui permet d'estimer :

Incohérences entre le rationnel exposé pour l'estimation des parts de marché et les valeurs finalement introduites.

La méthode d'estimation de la durée de traitement est insuffisamment présentée. La durée de traitement aurait dû être davantage testée en analyse de sensibilité, d'autant plus qu'elle ne conditionne pas uniquement les coûts d'acquisition, mais aussi l'ensemble des postes de coûts liés au traitement administré (administration, transport, gestion des EI). La durée maximale testée, et uniquement pour nivolumab, ne permet pas d'atteindre la médiane de durée de traitement de l'essai CheckMate 238 (11,5 mois).

- La population rejointe annuelle à partir de la population cible incidente et des données de parts de marché - Les consommations de soins liés au traitement initié chaque année pour chacune des stratégies en fonction de la durée de traitement - Les coûts liés au suivi en SSR selon la durée moyenne observée pour chaque traitement sur l'ensemble de l'horizon temporel de l'AIB Les estimations des durées de traitement moyennes et de SSR sont issues du modèle d'efficience.	
Coûts pris en compte	
Coûts pris en compte : - Pendant la durée du traitement : acquisition et administration des traitements, prise en charge des événements indésirables, transports - Pendant la durée de SSR : suivi des patients (hospitalisations, consultations, diagnostics et actes médicaux, transports). Valorisé dans une perspective AMO, avec pour hypothèse que les patients sont pris en charge à 100% (ALD).	Conforme Le choix de ne modéliser que le suivi relatif à la SSR est acceptable compte tenu de l'horizon temporel court de l'AIB et des incertitudes qui entourent le suivi et les traitements post-récidives au moment de l'inscription de ces nouveaux traitements. D'éventuels bénéfices ou surcoûts liés à la récurrence ne sont donc pas pris en compte dans l'analyse déposée.
Analyses de sensibilité	
Les analyses de sensibilité portent sur les paramètres suivants : - Durée de traitement de nivolumab (+/-20%), - Parts de marché de nivolumab (+/-20%), - Taille de la population cible (+/-10%), - Prix de nivolumab (-20% et -50%), - Gestion des reliquats de nivolumab : perte totale = dose fixe de 240mg, - Coût de suivi : -100€ (hypothèse de proxi avec une valorisation en perspective AMO)	Les paramètres relatifs aux autres traitements arrivant de façon concomitante sur le marché (pembrolizumab, dabrafenib+trametinb) auraient dû être explorés.

6. Annexe 5 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'analyse d'impact budgétaire

Les résultats présentés ci-dessous sont à interpréter dans le cadre strict des choix méthodologiques présentés en annexe 7.

Impact budgétaire de l'introduction de nivolumab, pembrolizumab et dabrafenib+trametinib en traitement adjuvant du mélanome après résection complète.

		2019	2020	2021	Cumul
Impact budgétaire tous traitements confondus	Population rejointe	██████	██████	██████	██████
	Acquisition	██████	██████	██████	██████
	Administration	██████	██████	██████	██████
	EI	██████	██████	██████	██████
	Transports	██████	██████	██████	██████
	Suivi	██████	██████	██████	██████
	Total	██████	██████	██████	██████
Impact budgétaire attribuable à nivolumab seul	Population rejointe	██████	██████	██████	██████
	Acquisition	██████	██████	██████	██████
	Administration	██████	██████	██████	██████
	EI	██████	██████	██████	██████
	Transports	██████	██████	██████	██████
	Suivi	██████	██████	██████	██████
	Total	██████	██████	██████	██████

Selon les paramètres testés, l'impact budgétaire total est susceptible de varier de -10% (██████ €) pour une variation de prix de nivolumab de -50% à +10% (██████X€) pour une variation de +10% de la taille de la population cible.

L'impact budgétaire attribuable à nivolumab seul varie (██████ €) pour une variation de prix de nivolumab de -50% à +20% (██████ €) pour une augmentation de +20% de la part de marché de nivolumab.

7. Annexe 6 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience

7.1 Objectif de l'étude d'efficience

L'objectif de l'analyse médico-économique est d'évaluer l'efficience de nivolumab à l'aide d'une analyse coût-utilité dont le critère de résultat est l'année de vie ajustée sur la qualité (QALY).

Analyse HAS

L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement.

7.2 Choix structurants

Le Tableau 1 présente les choix structurants tels que présentés par l'industriel dans l'analyse de référence et dans les analyses complémentaires.

Tableau 1. Choix structurants tels que présentés par l'auteur

Choix structurant	Analyse de référence	Analyses de sensibilité Analyses complémentaires
Type d'analyse	Analyse coût-utilité (QALY) Analyse coût par année de vie gagnée	-
Perspective	Collective (Assurance maladie, complémentaires de santé et patients)	-
Horizon temporel	20 ans	10 ans, vie entière
Actualisation	4%	0%, 2,5%, 6%
Population d'analyse	Patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.	Analyses en sous-groupe : - Population de patients avec un mélanome présentant la mutation BRAF ; - Population de patients sans un mélanome présentant la mutation BRAF.
Comparateurs	<u>Intervention évaluée</u> : Nivolumab <u>Comparateurs</u> : - Absence de traitement actif - IFN Non pégylé faible dose - Pembrolizumab	Dans l'analyse portant sur la sous-population avec un mélanome présentant la mutation BRAF : - l'ajout aux comparateurs de l'association dabrafenib+ trametinib

Analyse de la HAS – Choix structurants

Type d'analyse

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

Perspective

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

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

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

Horizon temporel et actualisation

Le choix d'un horizon temporel à durée déterminée est cohérent avec l'incertitude qui serait générée par une modélisation jusqu'au décès de l'ensemble de la cohorte.

Le taux d'actualisation retenu est conforme au guide de la HAS.

Population d'analyse

La population d'analyse est conforme à l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée.

Les sous-populations d'analyse identifiées sont pertinentes considérant la différence de prise en charge (et donc de comparateurs) en fonction de la présence ou non d'une mutation BRAF.

Compareurs

La méthode de sélection des comparateurs est clairement présentée et chaque choix est justifié (pertinence clinique, disponibilité des données).

L'exclusion de certains comparateurs potentiels est justifiée :

- ipilimumab n'a pas d'AMM en France dans cette indication ;
- l'interféron à forte dose n'est pas recommandé et son utilisation dans l'indication est marginale.

7.3 La modélisation

7.3.1 La population simulée

Les caractéristiques des patients à l'entrée du modèle correspondent principalement à celles des patients de l'essai clinique CheckMate 238 incluant au total 906 patients dont 68 français.

Les patients éligibles pour inclusion dans cette étude étaient des patients âgés de 15 ans et plus avec :

- Un mélanome de stade IIIB/C ou de stade IV (selon la classification AJCC 7^e édition), histologiquement confirmé et complétement réséqué chirurgicalement, sans maladie détectable. Marges chirurgicales saines confirmées par examen anatomopathologique ;
- Résection complète réalisée dans les 12 semaines précédant la randomisation ;
- Absence de maladie détectable dans les 4 semaines précédant la randomisation confirmée par un examen physique complet et des examens d'imagerie ;

- Score de performance ECOG 0 ou 1 ;
- Echantillon de tumeur disponible afin d'estimer le niveau d'expression PD-L1 des patients (≥5%, <5%, indéterminé) ;
- Absence de récurrence confirmée par une IRM pendant 4 semaines après la fin du traitement chez les patients ayant des antécédents de métastases cérébrales traitées ;
- Paramètres biologiques suivants : Leucocytes ≥2000/μl, Neutrophiles ≥1 500 μl, Plaquettes ≥ 100*10³/μl, Hémoglobine ≥9,0 g/dl, ASAT et ALAT ≤ 3 fois la limite normale supérieure (LNS), bilirubine totale ≤1,5*LNS, créatininémie ≤1,5*LNS ou clairance de la créatinine >40ml/min.

Les caractéristiques des patients de l'essai CheckMate 238 (N=906 patients) ont été comparées à celles de l'essai CA 029-184 ainsi qu'aux données françaises RIC-MEL (n=2 135) et Harries (Harries M 2017) (Tableau 2).

La comparaison entre les deux essais cliniques indique une similitude des populations sur l'âge, le sexe, le score ECOG, la présence d'ulcération tumorale et l'envahissement ganglionnaire. Pour les stades de la maladie, non similaires, un ajustement sur les deux études a été effectué afin de d'utiliser les données de l'essai CA 029-184 dans le modèle.

La comparaison avec les données observationnelles françaises montre une proportion plus élevée de patients âgés de moins de 65 ans dans les essais CheckMate 238 et l'essai CA 029-184 mais sans précision sur le choix de la date correspondant à l'âge recueilli dans les études françaises (diagnostic ou à l'entrée dans la cohorte ou dans l'étude).

L'industriel indique que le poids moyen des patients français inclus dans CheckMate 238 (75 kg) est cohérent avec celui des patients traités en 1^{ère} ligne de stade avancé du mélanome rapporté dans la cohorte MELBASE [MELBASE, rapport du 19 février 2016], cohorte française de patients atteints de mélanome avancé (stade III non résécable ou IV métastatique).

Tableau 2. Caractéristiques des patients inclus dans les essais ou dans une étude observationnelle française

Source	CA 238 (N=906)	CA184-029 (N= 951)	RIC-MEL (N = 2 135)	Harries 2017 (N=199)
Genre (% hommes)	58,2%	61,9%	53,4%	59,3%
Age médian (années) (min ; max)	55,0 (18 ; 86)	51,0 (18 ; 84)	NR	NR
Moyenne (Ecart-Type)	54,0 (13,4)	51,1 (12,9)	NR	NR
<65 ans ; %	74,2%	82,4%	45,0%	59,3%
≥65 - <75 ans ; %	22,5%	15,4%	NR	
≥75 ans ; %	3,3%	2,2%	NR	
≥65 ans ; %	25,8%	17,6%	NR	
Origine ethnique, n (%)			NR	NR
Caucasienne	859 (94,8)	946 (99,5)		
Asiatique	43 (4,7)	NR		
Afro-américaine	0	0		
Autre/	4 (0,4)	5 (0,5)		
Poids (kg)	75 kg (68 français)	NR	NR	NR
Score ECOG (%)			NR	NR
0	90,3%	93,9%		
1	9,7%	6,0%		
2	0%	0,1%		
Délai entre la résection et la randomisation (semaines)				
Moyenne (ET)	9,0 (2,9)	NR	NR	NR
Médiane (Min ; Max)	9,3 (0 ; 35)			
<3 ; n (%)	22 (2,4)			
3 - < 6 ; n (%)	109 (12,0)			
6 - < 9 ; n (%)	282 (31,1)			
9 - < 12 ; n (%)	360 (39,7)			
12 - < 15 ; n (%)	126 (13,9)			
15 - < 18 ; n (%)	5 (0,6)			
≥ 18 ; n (%)	2 (0,2)			

Sous type du mélanome au diagnostic, n(%)				
Cutané	766 (84,5)	NR	NR	NR
Muqueux	29 (3,2)			
Acral	33 (3,6)			
Autre	78 (8,6)			
Origine de la tumeur, n(%)				
Primaire	456 (50,3)	NR	NR	NR
Récidive	443 (48,9)			
Non rapporté	7 (0,8)			
Stade de la maladie à l'inclusion, n(%)				
Stade IIIA	0,0%	19,6%	19,9%	0,0%
Stade IIIB	34,3%	44,2%	29,4%	46,2%
Stade IIIC	46,6%	36,3%	37,2%	53,8%
Stade IV	18,7%	0,0%	14,1%	0,0%
Non rapporté/non connu	0,4%	0,0%	0,0%	0,0%
Présence d'ulcération pour les mélanomes de stade III, n (%)				
Oui	39,2%	42,1%	32,9%	42,7%
Non	56,7%	52,7%	44,5%	39,2%
Non rapporté	4,1%	5,3%	22,6%	18,1%
Envahissement ganglionnaire au stade III, n (%)				
Microscopique	28,6%	42,4%	NR	NR
Macroscopique	47,8%	57,6%		
Non rapporté	4,7%	0		
Type de métastases au stade III, n (%)				
En transit/satellite sans atteinte du ganglion	17,7%	NR	NR	NR
Conglomérat d'adénopathies	14,3%			
En transit/satellite avec atteinte du ganglion	18,5%			
Non rapporté	30,6%			
Catégorie stade IV, n (%)				
M1A	11,1%	NR	NR	NR
M1B	3,0%			
M1C sans métastase cérébrale	3,2%			
M1C avec métastase cérébrale	1,3%			
Taux de lactate déshydrogénase (LDH), n (%)				
LDH ≤ LNS	90,9%	NR	NR	NR
LDH > LNS	7,6%			
Non rapporté	1,4%			
Statut PD-L1, n (%)				
PD-L1 < 5%	61,9%	NR	NR	NR
PD-L1 ≥ 5%	33,8%			
Non déterminé	4,2%			
Non évaluable/ rapporté	0,1%			
Statut B-RAF, n (%)				
Mutation	42,1 %	NR	19,9%	
Sauvage	45,4%	NR	23,3%	
Non rapporté	12,6%	87%	56,8%	100%
Antécédents de traitements, n (%)				
Chirurgie	906 (100)	NR		
Radiothérapie	22 (2,4)			
systémique lié au cancer	30 (3,3)			

Tableau 3. Caractéristiques des patients simulés

Paramètres		Source
Age moyen	53,00	CA 238
Surface	1,9 m ²	CA 238 patients français
Poids moyen	75,0 kg	
% femme	40,00%	CA 238
BRAF V600 mutés	48,1%	CA 238
Stage IIIA	16,50%	CA 238 et CA 029 ajustés
Stage IIIB	33,11%	
Stage IIIC	34,74%	
Stage IV (NED)	15,64%	

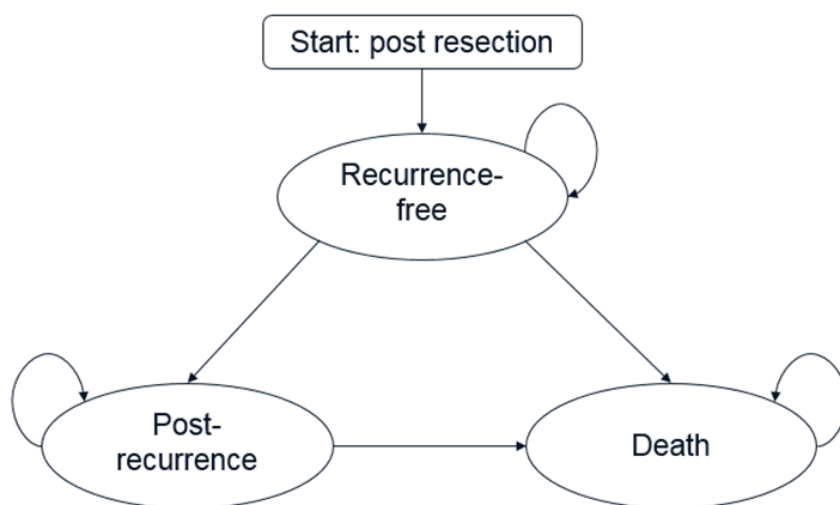
Analyse de la HAS

A partir des caractéristiques disponibles dans les deux études observationnelles françaises rapportées par l'industriel, la représentativité de la population simulée semble acceptable. Cependant, les données disponibles ne permettent de comparer qu'un faible nombre de caractéristiques.

Les patients inclus dans l'essai KN189 ont été sélectionnés sur leur état de santé général (score ECOG $\leq$ 1). Le RDCR estimé n'est pas transposable à des patients ayant un état de santé dégradé.

7.3.2 La structure du modèle**► Type de modèle et états modélisés**

Le modèle développé pour l'évaluation économique est un modèle de cohorte de survie partitionnée (ou dit d'« aire sous la courbe »), incluant trois états de santé : « Sans récurrence », « Post récurrence » et « Décès ».

Figure 1. Structure du modèle

L'industriel a précisé dans le cadre de l'échange technique que deux types de structure, Markov et survie partitionnée, ont été développés au regard de l'histoire naturelle de la pathologie, de sa prise en charge et de la disponibilité des données. Le modèle de survie partitionnée a été privilégié sur la base des arguments suivants. Une approche :

- simple et transparente possible grâce au modèle prédictif permettant d'obtenir des courbes de survie globale pour nivolumab et pembrolizumab,
- évitant le recours à des probabilités de transition entre états de santé et donc de formuler des hypothèses supplémentaires susceptibles d'introduire davantage d'incertitude ;
- attendue avoir des résultats assez proches à ceux d'un modèle de Markov dans le cadre de cette analyse. Dans le cadre du dépôt d'un dossier auprès d'une autre agence, une analyse de sensibilité a montré des résultats similaires entre les deux approches (respectivement, 9 244€/QALY et 9 611€/QALY).

Par ailleurs, l'industriel justifie le choix de ne pas différencier l'état post-récidive selon le type de récurrence en s'appuyant sur les éléments suivants :

- CheckMate 238 a montré peu de différence entre les distributions des types de récurrence selon les bras de traitement ;
- les distributions par type de récurrence ne sont pas disponibles pour tous les comparateurs ;
- CA184-029 ne semble pas indiquer de différence notable de survie selon le type de la 1^{ère} récurrence.

► Événements intercurrents du modèle

Événements indésirables (EI).

Les événements indésirables pris en compte sont les EI de grades 3 et 4 liés au traitement, avec un seuil d'incidence supérieur ou égal à 1% et les EI de grade 1 et 2 avec un seuil d'incidence supérieur ou égal à 10% dans au moins un essai pivot.

L'hypothèse est faite que la fréquence des EI est indépendante de la durée du traitement. Le modèle comptabilise les conséquences des événements indésirables sur le premier cycle à l'entrée du modèle.

Aucun EI n'est pris en compte pour l'option « sans traitement actif ».

Arrêt de traitement

Les arrêts de traitement retenus sont toutes causes confondues avec une durée maximale de traitement définie selon les RCP.

Type de récurrence

Deux types de récurrences sont prises en compte : les récurrences locorégionales et distales (d'emblée ou précédée d'une récurrence locorégionale). Les proportions de récurrences selon leur type sont estimées via l'essai CheckMate 238 dont les taux entre les deux bras traitements étaient comparables. Le type de récurrence est donc considéré comme étant indépendant du traitement reçu avec 27% des récurrences locorégionales et 73% distales.

Les patients en situation de récurrence dans l'état « post-récurrence » sont susceptibles de recevoir des traitements ultérieurs selon le type de récurrence. L'impact des traitements administrés en post-récurrence est intégré dans le modèle par la prise en compte des coûts de traitements dans l'état « post-récurrence » selon la durée indiquée dans les RCP et les données de littérature. Au stade mé-tastatique, par hypothèse, la survie est identique à tous les traitements et aucun effet indésirable n'est pris en compte.

Analyse de la HAS

Le choix de la structure du modèle à survie partitionnée pour modéliser l'introduction d'un traitement adjuvant dans le mélanome est discutable compte tenu de l'impact attendu :

- en terme de survie globale dans cette indication pour un traitement adjuvant avec de la survie à long terme observée pour les traitements « historiques » (entre 25% et 40% à 20ans Blach, 2009) et compte tenu du peu de données disponibles pour le produit évalué (à ce jour, il n'y a pas de donnée de survie globale pour nivolumab donc toutes les courbes de survie sont dérivées de la SSR),
- en termes de récurrence, critère de jugement principal des essais cliniques, qui auraient pu être modélisées de façon plus adaptée avec un autre modèle (nombre et type de récurrence : locorégionale et/ou métastatique) ainsi que les possibilités de traitement ultérieur associées.

Le modèle Excel ayant été paramétré pour permettre de tester un modèle de Markov, il aurait été opportun d'avoir une analyse de sensibilité pour tester l'impact du choix de la structure pour l'analyse médico-économique soumise en France.

Pour la prise en compte des arrêts de traitement, il est noté que les données disponibles ne permettent pas de les modéliser selon une méthode homogène pour tous les comparateurs. Les choix proposés pour pallier à l'absence de données (hypothèse de similarité entre immunothérapies et régression linéaire pour l'interféron) sont acceptables. Il est néanmoins regrettable de ne pas avoir testé en analyse de sensibilité un scénario prenant la durée maximum pour tous les traitements afin d'apprécier l'impact éventuel d'un décalage entre les arrêts de traitements modélisés et observés sur le RDCR.

Le choix de prendre en compte les traitements post-récurrences est cohérent avec la prise en charge de la maladie. Le choix de la proportion de types de récurrences a peu d'impact, considérant les données qui ont été testées. Il est à noter que les hypothèses sur la survie globale après récurrence pourraient impliquer un décalage entre les coûts appliqués et l'efficacité attendue des traitements. Pour tenir compte des incertitudes sur les coûts de traitements ultérieurs (en lien avec l'incertitude autour des possibilités de séquence thérapeutiques après un traitement adjuvant), et en cohérence avec l'absence d'ajustement spécifique sur la survie liée aux traitements post-récurrence, un scénario extrême sans les coûts des traitements ultérieurs a été testé, le RDCR augmente de 20%.

7.3.3 Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

Une durée de simulation de 20 ans a été retenue dans l'analyse de référence.

Durée des cycles du modèle

La durée d'un cycle dans le modèle est 28 jours, permettant de considérer les différentes durées de cycle propres à chaque traitement. La correction de demi-cycle a été intégrée pour le calcul des coûts et des résultats de santé.

Hypothèses d'extrapolation des données observées

SSR et SG pour l'absence de traitement :

Les données de survie observées dans l'essai CA184-029 (EORTC 18071) (courbes de Kaplan-Meier, suivi médian 4,5 ans) ont été extrapolées en faisant l'hypothèse qu'elles suivent une distribution statistique théorique.

SSR et SG pour les autres comparateurs :

L'extrapolation de la SSR des autres comparateurs est réalisée en supposant un effet traitement relatif constant dans le temps versus l'absence de traitement.

L'hypothèse des risques proportionnels est retenue. L'industriel l'a testée avec le test de Wald (toute valeur de $p < 0,1$ est indicative d'une non proportionnalité des risques) pour la SSR :

- nivolumab $p = 0,788$ a été estimée pour un suivi minimum de 24 mois dans CheckMate 238;
- placebo $p = 0,711$ dans CA184-029.
- pour les autres comparateurs, les courbes log-log ont été générées et le test réalisé versus l'absence de traitement : $p = 0,469$ pour l'interféron à faible dose et $p = 0,128$ pour pembrolizumab

Les courbes log-log des risques cumulés sur la SSR en fonction du temps sont présentées pour les deux études CA 184-029 et CheckMate 238 et les points d'inflexions observés expliqués par la date de la 1^{ère} évaluation clinique des patients (12 semaines).

Dans la méta-analyse en réseau, les effets relatifs en fonction du temps sur la SSR de nivolumab versus placebo/observation ont été estimés à l'aide de la technique des polynômes fractionnaires. Les HR estimés en fonction du temps ont montré une évolution faible par rapport aux valeurs de HR constant et les IC₉₅ ne montrent pas de différences significatives. L'hypothèse des risques proportionnels est également retenue dans le cadre de ces comparaisons indirectes.

Pour la SG de nivolumab et pembrolizumab, un modèle prédictif de la SG à partir de la SSR a été développé pour le traitement adjuvant du mélanome (Suciu S 2018) (Coart E 2018).

Analyse de la HASLa durée de simulation

Une durée de simulation à 20 ans est adaptée.

La durée des cycles

Les durées de cycles sont adaptées à la pathologie et aux stratégies de prises en charge.

Les méthodes d'extrapolation

L'extrapolation après la durée de suivi de l'essai à partir des courbes de survies ajustées sur les données issues CA 184-029 est conforme méthodologiquement.

L'hypothèse d'un HR constant dans le temps est acceptable pour l'absence de traitement, les interférons à faible dose et nivolumab. Pour pembrolizumab, les courbes log-log versus placebo se croisent en 2 endroits ce qui suppose une rupture de tendance. Ce point n'est pas discuté par l'industriel et le choix de l'hypothèse des risques constants ne peut donc être considéré comme justifié.

L'hypothèse des risques proportionnels sur la SG n'est pas discutée. L'absence de données disponibles pour la SG dans l'essai CheckMate 238 et Keynote 054 génère de l'incertitude. Les extrapolations reposent sur plusieurs hypothèses : la validité du modèle prédictif de survie et l'hypothèse de risque constant dans le temps sur la SG.

L'approche retenue pour extrapoler les effets traitements revient à considérer que l'effet observé sur la population ITT se poursuit dans une population qui n'est plus sous traitement. L'hypothèse sous-jacente d'une rémanence de l'effet traitement n'a pas été discutée par l'industriel.

7.3.4 Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle

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

- La proportion de patients en vie et n'ayant pas récidivé est estimée à partir de l'aire sous la courbe de survie sans progression (SSR).
- La proportion de patients en vie mais ayant progressé est estimée à partir de la différence entre l'aire sous la courbe de survie globale et l'aire sous la courbe de survie sans progression (SG – SSR).
- La proportion de patients décédés est estimée à partir de l'aire sous la courbe de survie globale (1 – SG).

► Sources de données

Trois sources de données ont été utilisées pour documenter l'efficacité relative des traitements comparés : l'essai CheckMate 238, une comparaison indirecte avec l'essai CA 184 029 et une méta-analyse en réseau.

CheckMate238

Etude de phase III, multicentrique (25 pays et 130 centres), randomisée en double aveugle, comparant l'immunothérapie adjuvante nivolumab à ipilimumab après résection complète d'un mélanome de stade IIIB/C ou de stade IV.

Au total, 906 patients sélectionnés ont été randomisés (selon un ratio 1:1) incluant 453 patients dans chaque groupe. Le 1^{er} patient a été recruté le 16/03/2015 et la date du 1^{er} cut-off en juin 2016. A la demande de l'EMA, une analyse de suivi a été faite en décembre 2017.

En décembre 2017, avec un recul de 24 mois, nivolumab montre un bénéfice maintenu d'efficacité versus le comparateur actif ipilimumab: HR = 0,66 (IC₉₅ : 0,54, 0,81; P < 0.0001) avec des taux de SSR estimés à 24 mois de 63% [IC₉₅ : 58% ; 67%] pour nivolumab et 50% [IC₉₅ : 45% ; 55%] pour ipilimumab. La médiane de SSR est de 24,08 mois pour ipilimumab et elle n'est pas atteinte pour nivolumab.

Aucune donnée de SG n'est disponible, la durée de suivi minimum n'est pas atteinte (36 mois).

CA 184 029

Etude de phase III, multicentrique (92 centres dans 19 pays) randomisée en double-aveugle, destinée à déterminer l'efficacité et la toxicité d'un traitement adjuvant post-opératoire sous ipilimumab en comparaison avec un placebo chez des patients atteints de mélanome réséqué de stades IIIA, IIIB ou IIIC.

Au total, 951 patients sélectionnés ont été randomisés (selon un ratio 1:1) incluant 475 patients dans le groupe ipilimumab et 476 dans le groupe placebo entre 2008 et 2016 soit un suivi médian est de 4,5 ans.

Sur la SSR, l'essai montre une réduction du risque de récurrence de 24% dans le groupe ipilimumab par rapport au placebo (HR=0,76, IC_{95%} [0,64 ; 0,89]). Les taux de survie sans récurrence à 5 ans étaient respectivement de 40,8% vs 30,3% dans les groupes ipilimumab et placebo. La médiane de SSR était de 27,6 mois dans le groupe ipilimumab vs 17,1 mois dans le groupe placebo.

Sur la SG, l'essai montre une supériorité significative de l'ipilimumab par rapport au placebo (HR=0,72, IC_{95%} [0,58 ; 0,88] ; p=0,0013).

Méta-analyse en réseau (MAR)

Une MAR a été effectuée pour estimer l'effet relatif sur la SSR et la SG des autres comparateurs versus placebo/absence de traitement.

Une revue systématique de la littérature (RSL) a été mise en œuvre pour construire le réseau.

Une analyse de faisabilité de la MAR pour les critères considérés a été conduite en prenant en compte dans un 1^{er} temps l'ensemble des interventions susceptibles d'être utilisées dans l'indication. Dans un 2nd temps, l'analyse a été reproduite en se limitant aux stratégies thérapeutiques pertinentes pour l'analyse d'efficacité sur la population de l'indication.

Les mêmes stratégies thérapeutiques ont été sélectionnées pour l'analyse sur la sous-population BRAF non mutée alors que l'association dabrafenib + tramétinib a été ajoutée pour l'analyse sur la sous-population BRAF mutée.

Le réseau final inclut 6 essais pour documenter la SSR. Les résultats des essais contrôlés randomisés identifiés par la RSL, considérés comme suffisamment similaires pour chaque population et chaque critère d'intérêt, ont été synthétisés sous la forme d'une MAR bayésienne. La MAR a été conduite sous l'hypothèse de proportionnalité des risques entre les traitements et un modèle à effet fixe.

Modèle prédictif pour estimer la SG des immunothérapies

Ce modèle s'appuie sur une revue de la littérature des essais cliniques (n = 15) évaluant les stratégies thérapeutiques suivantes :

- Interférons de toutes formes et doses (13 publications de 1996 à 2016)
- Vaccins anti-ganglioside GM-2 (2 publications : 2001)
- Immunothérapie anti-CTLA4 : ipilimumab (1 publication : 2016)
- Thérapie ciblée anti BRAF + anti MEK : association dabrafenib + tramétinib (1 publication : 2017).

Le modèle statistique permet d'établir une droite de régression pondérée sur la taille des effectifs inclus dans les différents essais afin de représenter la relation entre les HR de SSR et ceux de SG. Le modèle de régression permet de mesurer un coefficient $r^2 = 0,82$ [IC95 : 0,63 ; 1], traduisant un r de Spearman de 0,91 [IC95 : 0,79 ; 1].

L'équation de corrélation obtenue à partir de cette méthode est la suivante : $HR_{SG} = \exp(-0.0049 + 0.7925 * \text{Log}(HR_{SSR}))$.

L'industriel note que les techniques de régression présentent des limites :

- une sensibilité aux valeurs aberrantes ;
- ne permettent pas d'estimer une relation de causalité.

Afin de valider un critère de substitution, des analyses fondées sur les données individuelles des patients pour l'ensemble des études incluses dans l'analyse sont nécessaires.

Analyse de la HAS

Les sources sont clairement présentées. Les données de l'essai [CA 184 029](#) permettent un suivi plus long.

La construction de la MAR répond aux recommandations méthodologiques en vigueur. Il est à noter que nivolumab est relié au réseau par un comparateur non

retenu en analyse de référence, lui-même comparables aux INF par un seul essai. Le réseau est pauvre ce qui empêche une analyse correcte de sa qualité. En outre, il est noté que dans la méta-analyse les résultats de nivolumab vs pembrolizumab ne sont pas significatifs. L'analyse de référence fondée sur une valeur ponctuelle de chacune des immunothérapies versus placebo est susceptible de surestimer le différentiel d'efficacité entre ces deux immunothérapies. Le risque de mésestimation est d'autant plus important dans cette évaluation où l'estimation de la SG dépend de celle de la SSR. Compte tenu des résultats de la MAR, l'interprétation des résultats concernant la place respective des deux immunothérapies par rapport à la frontière d'efficacité est à interpréter avec précaution. Une analyse de sensibilité posant par hypothèse une même efficacité pour les deux traitements aurait été intéressante considérant les résultats de la MAR.

► Estimation des courbes de survie sans progression et de survie globale

Méthode pour estimer les courbes de survie de l'absence de traitement (essai CA 184 029) jusqu'à 5 ans

La courbe SSR de l'absence de traitement actif a été estimée à partir de CA 184 029 en appliquant appliquée une fonction paramétrique sélectionnée selon sa qualité d'ajustement avec les données observées en suivant la méthodologie recommandée par le NICE (DSU 14). En analyse de référence, le modèle paramétrique Spline à 2 noeuds - hasards a été retenu pour la SSR.

La courbe SG pour l'absence de traitement actif est obtenue en appliquant une fonction paramétrique à la courbe de KM du bras placebo de l'essai CA 184 029. La fonction paramétrique est sélectionnée à partir de la même méthode que celle décrite pour la SSR. La fonction Spline à 1 noeud – normal a été retenue en analyse de référence pour la SG.

Tableau 4. Méthodes d'extrapolation des données de SSR et de SG

Absence de TT actif	Analyse de référence	Justification	Analyse de sensibilité
SG	KM de CA 184 029 extrapolée par une fonction Spline à 1 noeud - normal	Risque proportionnel validé Critères AIC/BIC	Gamma généralisée
SSR	KM de CA 184 029 ajustée par rapport aux données de ChekMate 238 (HR=0,903) et extrapolée par une fonction Spline à 2 noeuds		Spline à 1 noeud – odds Log-logistique

Méthode pour estimer les courbes de survie de nivolumab et des autres comparateurs

Pour les SSR de nivolumab, d'IFN à dose faible et de pembrolizumab, les HR générés par la méta-analyse en réseau *versus* absence de traitement actif ont été appliqués à la courbe extrapolée du bras placebo de CA184-029.

Pour les SG de nivolumab et de pembrolizumab, les HR de SSR (des deux anti-PD1 *versus* absence de traitement actif) générés par la méta-analyse en réseau ont été utilisés dans l'équation de corrélation issue du modèle prédictif. Les HR de SG estimés via le modèle prédictif ont ensuite été appliqués à la courbe extrapolée de SG sous placebo. Pour la SG de l'interféron à faible dose, le HR estimé par la méta-analyse en réseau a été appliqué à la courbe extrapolée du bras placebo de l'essai CA184-029.

► Données introduites dans le modèle

Figure 2. Courbes de SSR modélisées à partir du bras placebo de l'essai CA 184 029

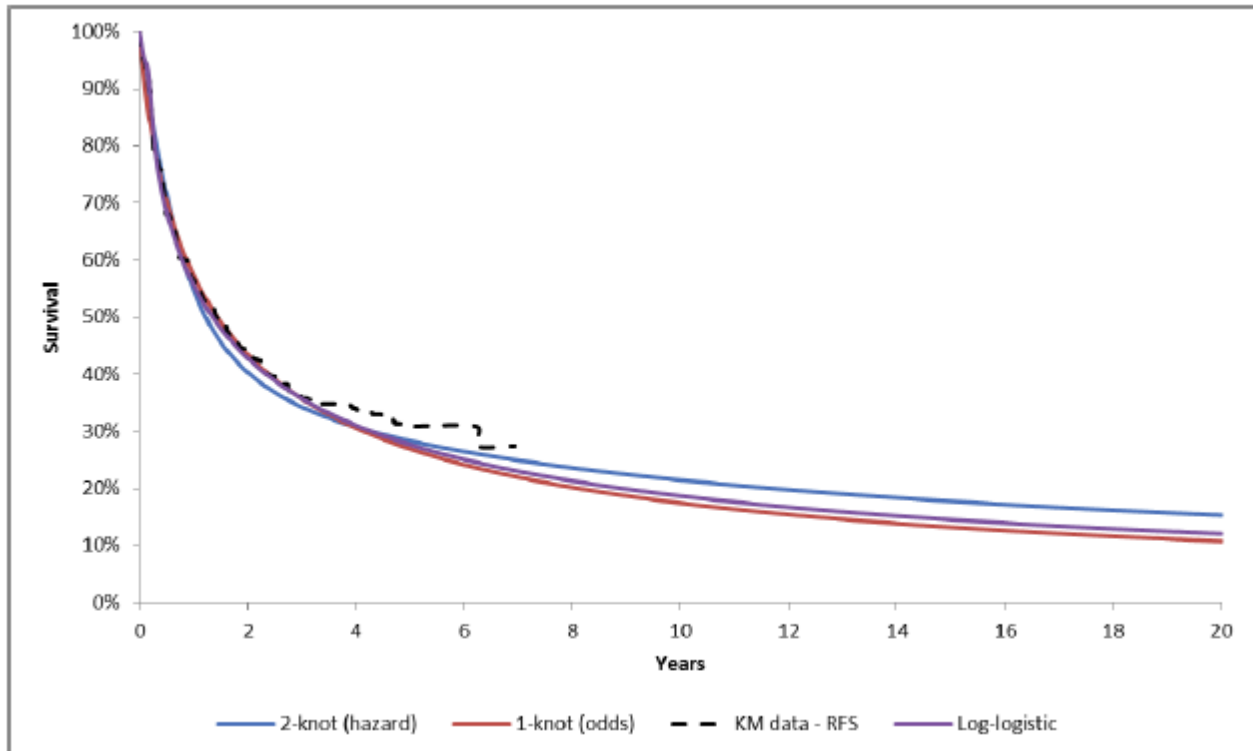


Figure 3. Courbe de SG modélisée à partir du bras placebo de l'essai CA 184 029

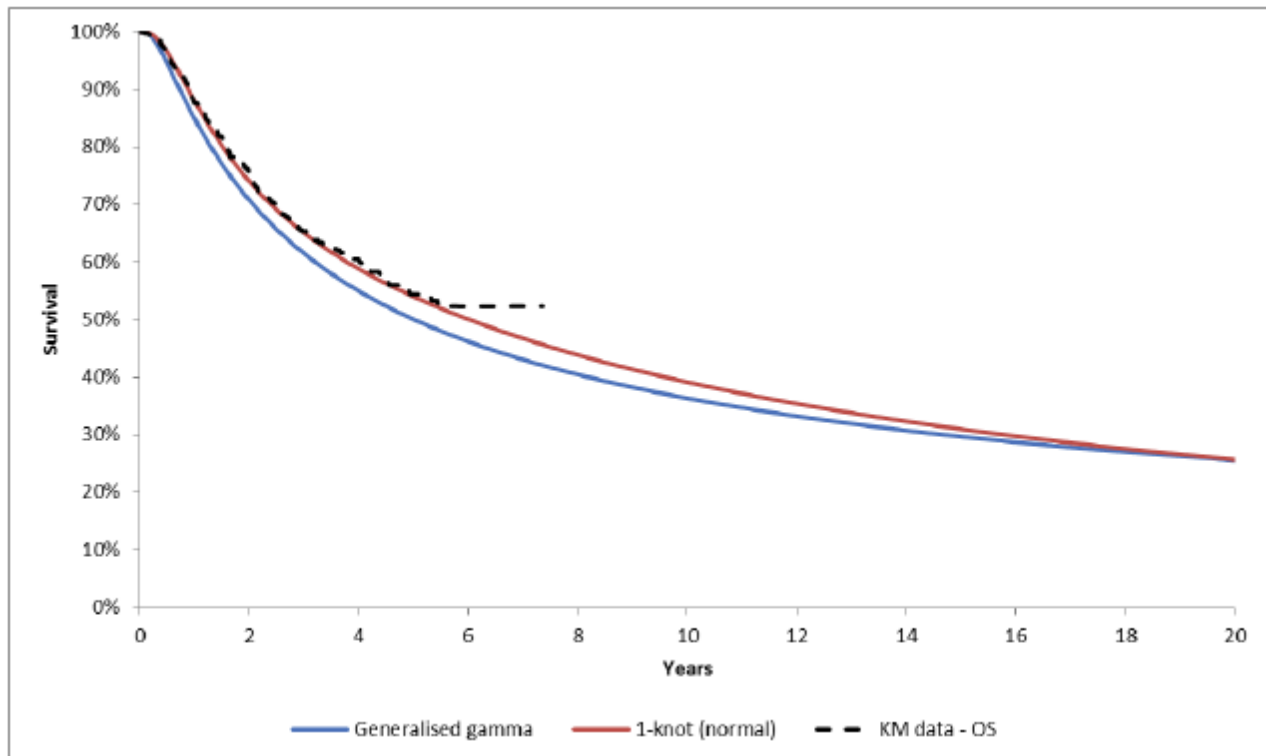
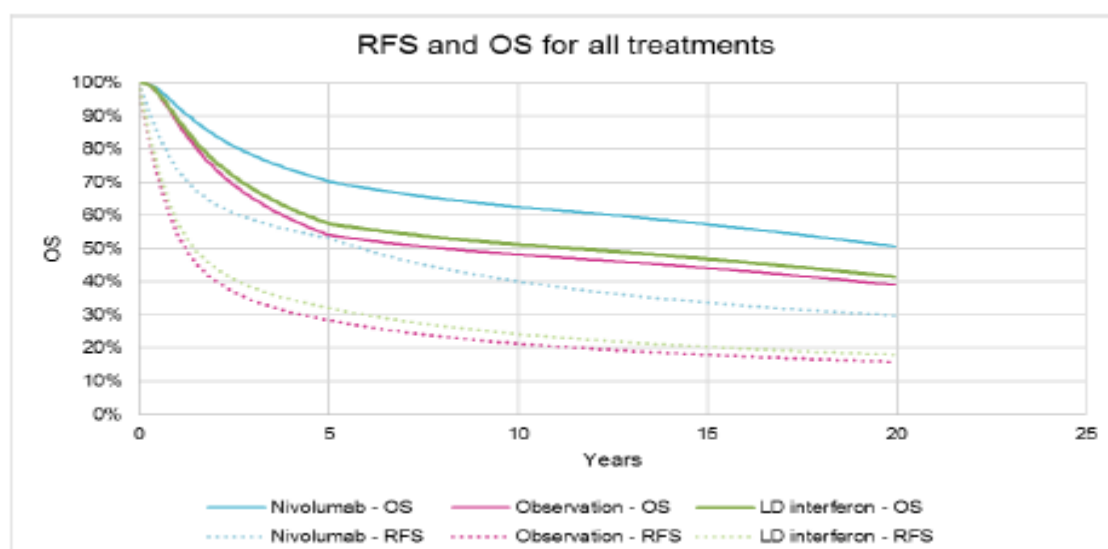


Tableau 5. SSR et SG appliquées dans le modèle

	Paramètre	Méthode	Source
SSR Placebo/observation	Courbes de KM de la SSR	Modélisation de la courbe KM du bras placebo dans CA184-029 par une fonction spline 2-noeuds hasard.	Essai CA184-029
SSR Nivolumab	HR vs. placebo actif = 0,50 [0,39 ; 0,65]	HR appliqué à la courbe de référence SSR.	MAR
SSR INF faible dose	HR vs. placebo = 0,90 [0,78 ; 1,04]		
SSR Pembrolizumab	HR vs. placebo = 0,57 [0,46 ; 0,71]		
SG Placebo/observation	Courbes de KM de la SG	Modélisation de la courbe du bras placebo dans CA184-029 par une fonction spline 1-noeud normal.	CA184-029
SG Nivolumab	HR vs placebo = 0,57 [0,47 ; 0,71]	Equation de corrélation SSR et SG	Modèle prédictif
SG INF faible dose	HR vs placebo = 0,90 [0,78 ; 1,06]	HR appliqué à la courbe SG extrapolée du bras placebo dans CA184-029	MAR
SG Pembrolizumab	HR vs. placebo/ observation = 0,64 [0,54 ; 0,76]	Equation de corrélation SSR et SG	Modèle prédictif

Figure 4. Courbes de survie sans récidive et de survie globale introduites dans le modèle en analyse de référence



OS = SG RFS = SSR ; Observation = absence de traitement actif ; Weighted Interferon = IFN poolés

Analyse de la HAS

La présentation de la méthode d'estimation des courbes de survie entre le rapport technique, les réponses aux questions techniques et le modèle Excel n'est pas concordante. Il n'est à aucun moment fait référence dans le rapport technique au choix d'avoir recours à des données de survie externe de long terme après 5 ans. Le modèle Excel et les réponses aux questions techniques indiquent pourtant que les courbes de survie modélisées à partir d'une extrapolation des courbes de KM de l'essai CA 184 029 ne sont plus utilisées après 5 ans. Il est mentionné que la SG à long terme serait modélisée à partir d'une source externe et la SSR estimée en appliquant un HR à la courbe de SG de long terme. Ces éléments apportent de la confusion d'autant qu'un tel choix n'est à aucun moment justifié. Le choix de la source externe (Gershenwald JE 2017) pour extrapoler après 5 ans ou le fait d'avoir appliqué un HR à la courbe de SG de long terme pour obtenir une courbe SSR de long terme n'est pas non plus discuté. Aucune analyse de sensibilité n'est proposée pour explorer la méthode qui semble être retenue, à savoir l'utilisation d'une source externe au-delà de 5 ans (qui est bien prise en compte dans le modèle).

Par ailleurs, si l'extrapolation repose sur une source externe après 5 ans, le choix d'appliquer une fonction paramétrique aux courbes de survie du bras placebo de l'essai CA 184 029 dont le suivi est 4,5 ans n'a alors pas de sens.

Le choix de la fonction paramétrique utilisée en analyse de référence pour modéliser les courbes de KM du bras placebo de l'essai CA 184 029 n'est pas justifié. Sur les critères AIC et BIC, les fonctions à privilégier étaient les fonctions Spline à 2 noeuds – normal puis Spline à 2 noeuds – odds. Aucun argument n'est fourni pour retenir la fonction Spline à 2 noeuds – hasards plutôt que l'une de ces deux autres. L'industriel n'a pas fourni de figure permettant de représenter l'ensemble des fonctions pertinentes afin de justifier son choix par inspection visuelle des courbes.

Dans les réponses aux questions de l'échange technique, il est mentionné qu'un HR entre les bras ipilimumab des essais CheckMate 238 et CA 184 029 a été estimé pour ajuster la comparaison entre nivolumab et placebo/observation. Un HR de 0,903, estimé à l'aide d'un modèle de régression de Cox, serait appliqué à la courbe de KM du bras placebo de l'étude 029. Il n'est pas indiqué clairement si ce HR est appliqué à la courbe SSR ou aux courbes SSR et de SG et aucune explication n'est fournie par l'industriel dans le rapport technique concernant l'utilisation de ce HR. L'utilisation d'un tel HR n'a pas de sens dans l'analyse de référence considérant la méthode d'estimation des courbes de survie retenue (via les HR issus de la méta-analyse).

Les courbes de survie modélisées ne sont pas représentées pour l'ensemble des comparateurs retenus : il manque pembrolizumab.

7.3.5 Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrent

► Estimation des durées de traitement

Pour nivolumab

Pour nivolumab, les arrêts de traitements modélisés correspondent aux arrêts toutes causes observées dans l'essai clinique CheckMate 238 avec une durée maximale de traitement fixée à 1 an (cf. RCP). Dans l'essai, la durée moyenne de traitement par nivolumab était de $8,96 \pm 3,73$ mois et la durée médiane de 11,5 mois [IC95 : 11,47 ; 11,53]. Près de 66% des patients ont été traités > 9 mois.

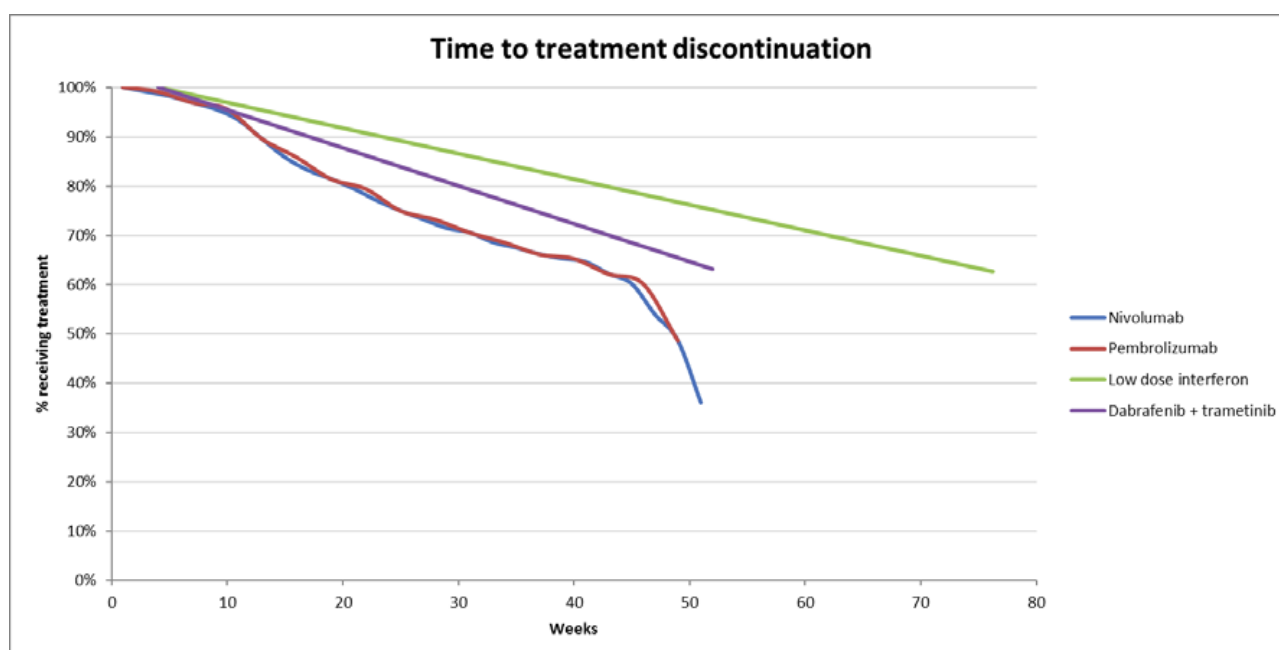
Pour l'interféron à faible dose :

Pour l'interféron à faible dose, les arrêts de traitements sont estimés à partir d'un essai indiquant la proportion de patient ayant poursuivi leur traitement jusqu'au maximum (Eigentler TK 2016). Cette étude a décrit l'arrêt de traitement chez 453 patients initiés par IFN alpha-2a. 235 arrêts de traitements avant 24 mois étaient mentionnés. A partir de ces données, une courbe de TTD linéaire a été produite et tronquée à 18 mois pour refléter la durée de traitement recommandée par le RCP.

Pour pembrolizumab

Eggermont et al (B. ., Eggermont 2018) rapporte qu'environ la moitié des patients ont complété 12 mois de traitement dans l'essai KN 054. Une durée similaire à ce qui est observé sous nivolumab dans l'essai CheckMate 238. En raison de cette similarité, l'hypothèse a été posée d'une courbe de TTD identique pour les deux anti-PD1. Les légères différences observées sur la figure s'expliquent par la fréquence d'administration différente entre les deux molécules.

Figure 5. Courbes de durée de traitement



► **Estimation des fréquences d'événements indésirables**

Pour nivolumab :

La sélection s'est faite à partir de l'essai CheckMate 238 où 11 types d'EI répondaient aux critères de sélection.

Pour pembrolizumab :

Les mêmes EI que nivolumab ont été retenus. L'identification de leur fréquence a été faite à partir de KN 054. Lorsqu'aucune donnée n'était retrouvée, la même fréquence que nivolumab a été appliquée.

Pour l'interféron à faible dose :

La sélection des EI s'est faite à partir de 4 publications d'essais cliniques portant sur les IFN (Handock 2004) (Eggermont 2008) (Garbe 2008) (Agarwala S.S. 2017) rapportant des EI de grades 3-4 dont une seule rapporte également des grades 1-2 (Handock 2004). Compte tenu des critères de sélection des EI, 15 types d'EI ont été retenus.

Un coefficient a été estimé à partir de la différence entre le nombre d'EI observé dans CheckMate 238 et le nombre d'EI modélisé pour nivolumab afin de pondérer les fréquences individuelles des EI identifiés afin de corriger la sous-estimation des EI simulés. La pondération a été appliquée à nivolumab et pembrolizumab. Aucune pondération n'est appliquée à la fréquence des EI pour l'interféron en l'absence de données publiées permettant d'estimer un coefficient correcteur.

Tableau 6. Fréquence des EI modélisée

Type d'EI	Grades 1-2 (seuil 10%)			Grades 3-4 (seuil 1%)		
	Nivo CheckMate 238	Pembro KN 054 + hypothèse de similarité avec nivo	INF Hancock, 2004	Nivo CheckMate 238	Pembro KN 054 + hypothèse de similarité avec nivo	INF 4 études**
Fatigue	51,5%	54,9%	74,3%	0,5%	0,9%	10,3%
Anémie	0,0%	NR	18,3%	0,0%	NR	2,5%
Leucopénie	0,0%	NR	45,3%	0,0%	NR	4,7%
Anorexie	0,0%	NR	NR	0,0%	NR	1,6%
Fièvre/Pyrexie	2,3%	2,3%	27,8%	0,0%	NR	0,6%
Infections	6,3%	6,3%	15,9%	0,5%	0,0%	1,1%
Céphalées	14,3%	14,3%	NR	0,2%	0,5%	6,2%
Diarrhées	34,4%	27,6%	NR	1,7%	0,2%	1,8%
Nausées	22,3%	17,2%	NR	0,2%	0,9%	3,9%
Vomissements	3,6%	3,6%	NR	0,2%	0,0%	3,2%
Rash	28,4%	24,0%	30,3%	1,2%	0,2%	0,8%
Dépression	0,0%	NR	NR	0,0%	NR	1,9%
Myalgies	14,5%	14,5%	NR	0,2%	0,2%	2,3%
ASAT augmentées	9,1%	9,1%	NR	0,5%	0,5%	13,0%
ALAT augmentées	8,8%	8,8%	NR	1,2%	1,2%	5,3%
Coefficient appliqué	1,51	1,51	-	1,13	1,13	-

**Moyenne pondérée des EI grades 3-4 recensés dans les 4 études IFN. NR = non rapporté dans les publications

► Estimation des proportions de traitements reçus après récidive

- Récidive locorégionale

Elle est supposée concerner 27 % des patients ayant une récidive. 33,3% de ces patients sont considérés comme étant traités par chirurgie et 9,5% d'entre eux également par radiothérapie selon les données de l'essai CheckMate 238. L'industriel n'a pas identifié de sources françaises permettant de préciser les traitements reçus post récidive locorégionale.

- Récidive distale

Elle est supposée concerner 73% des patients ayant une récidive dont certaines surviennent après un traitement pour récidive locorégionale (21,3% après une chirurgie et 11,5% une radiothérapie selon CheckMate 238).

Après une récidive distale, 100% des patients sont considérés comme traités. En l'absence de données, les traitements reçus sont considérés indépendants d'avoir ou non reçu un traitement adjuvant par immunothérapie ou thérapie ciblée. Pour la distribution des traitements, les parts de marché françaises des traitements systémiques du mélanome avancé en 1^{ère} ligne estimées en juin 2018 ont été appliquées quel que soit le traitement adjuvant reçu.

Tableau 7. Distribution des traitements reçus post récurrence distale

Traitement	Parts de marché (%)
Nivolumab	39%
Pembrolizumab	18,5%
Nivolumab + ipilimumab	2,4%
Dacarbazine	6%
Dabrafenib + Trametinib	20%
Vemurafenib + Cobimetinib	6%
Dabrafenib	5%
Vemurafenib	3%

Analyse HAS

La méthode d'estimation de survenue des événements considérés dans le modèle est clairement décrite et acceptable.

Durée de traitement

Les choix pour modéliser la durée de traitement sont acceptables considérant les données disponibles.

Événements indésirables

Le choix de ne pas appliquer de durée de traitement aux EI, et de les considérer comme événementiel, est acceptable compte tenu des données disponibles et de l'impact attendu de ce choix. Il peut cependant être noté que l'estimation de la durée des EI de grade 3-4 est toutefois attendue être variable selon l'EI.

Le choix d'appliquer la même pondération aux immunothérapies et la même fréquence aux EI identifiés dans l'essai CheckMate 238 mais non rapportés dans l'essai KN 054 n'est pas suffisamment justifié. Le fait que ce soit deux immunothérapies n'implique pas nécessairement un profil de tolérance parfaitement similaire, d'autant plus que pour d'autres choix (effet traitement notamment) c'est la différenciation des deux immunothérapies qui a été retenue alors qu'elle est tout aussi discutable. Un choix plus conservateur aurait pu être retenu ou a minima testé.

L'industriel ne discute pas le fait que les études portant sur les interférons ne concernent pas spécifiquement un dosage faible (2 des 4 études portent sur un dosage élevé).

Traitements post-récidives

Le choix d'appliquer la proportion et la distribution des traitements pour récurrence loco-régionale observée dans l'essai CheckMate 238 est acceptable en l'absence de données en conditions réelles d'utilisation. Le choix d'appliquer la même distribution de traitement quel que soit le traitement adjuvant reçu est acceptable compte tenu du manque de données disponibles. L'analyse de sensibilité testant une modification des traitements ultérieurs ne permet que partiellement d'estimer l'impact de cette hypothèse dans la mesure où seuls les coûts varient et non l'efficacité.

7.4 Mesure et valorisation des états de santé

7.4.1 Méthode et données

Sources de données

Les scores d'utilité appliqués sont issus des questionnaires EQ-5D-3L recueillis dans l'essai CheckMate 238, valorisés par l'algorithme français.

Dans l'essai, le questionnaire a été collecté :

- A l'inclusion, juste avant la première dose de traitement,
- puis aux semaines 5, 7, 11, 25, 37, 49,
- puis aux visites de suivi 1 et 2 (respectivement, à 30 ± 7 jours après la dernière dose reçue ou date d'arrêt de traitement (± 7 jours) si cette dernière survenait plus de 37 jours après la dernière dose reçue et à 84 ± 7 jours après la visite de suivi 1) ;
- enfin aux visites de suivi de la survie soit à 3 mois (± 14 jours) après la visite de suivi 2.

Les données disponibles sont présentées au Tableau 8.

Tableau 8. Nombre de patients et d'observations EQ-5D dans CheckMate 238

Traitement	Patients dans la population ITT(%)	Patients analysés (%)	Observations (%)	Nombre moyen d'observations par patient
Tous patients	906 (100)	883 (100)	6 784 (100)	7,68
Ipilimumab	453 (50)	434 (49,15)	3 093 (45,59)	7,13
Nivolumab	453 (50)	449 (50,85)	3 691 (54,41)	8,22

Méthode d'estimation des scores d'utilité

Les utilités à l'inclusion ont été introduites dans le modèle pour déterminer l'utilité pré-récidive (indépendamment du traitement reçu). Il est fait l'hypothèse d'une utilité constante dans le temps.

Un modèle de régression à effets mixtes (MRM) a également été développé, ajustant sur les covariables : traitement, statut de récurrence, stade du mélanome et interaction entre le traitement et la récurrence. L'utilité de l'état pré-récurrence estimée par le modèle MRM pour nivolumab est de 0,831 [IC95 : 0,814 ; 0,848]. Cette valeur est utilisée en analyse en scénario.

Le modèle MRM a fourni un décrement de -0,094 lié à la récurrence qui est ensuite appliqué à l'utilité pré-récurrence spécifique à nivolumab pour en déduire le score d'utilité de l'état post-récurrence pour tous les comparateurs.

Tableau 9. Scores d'utilité et de désutilité dans le modèle

Etat de santé	Moyenne	IC95%	Source
SSR	0,836	NR	CheckMate 238 utilité à l'inclusion (tous bras confondus)
SPR	0,737	0,720 ; 0,754	CheckMate 238 utilité à l'inclusion du bras nivolumab – décrement lié à la récurrence estimé via le modèle de régression.

Les désutilités associées aux EI liés aux traitements ont été estimées à partir de la littérature : à chaque EI de grade 3-4 est appliquée une désutilité spécifique. En l'absence de donnée, il n'est pas appliqué de désutilité aux EI de grade 1-2.

Tableau 10. Désutilité associée aux événements indésirables

Type d'EI	Désutilité appliquée	Sources
Fatigue	-0,110	(Beusterien 2009)
Anémie	-0,110	
Leucopénie	-0,110	(Beusterien 2009) désutilité estimée de la neutropénie
Anorexie	-0,048	(Nafees, Stafford et Gavriel 2008), proxy utilisé dans l'avis d'efficacité Opdivo® CBNPC non épidermoïde
Fièvre/Pyrexie	-0,110	(Beusterien K 2010)
Infections	-0,110	
Céphalées	-0,110	(Gallop K 2015)
Diarrhées	-0,060	(Beusterien 2009)
Nausées	-0,070	
Vomissements	-0,070	
Rash	-0,030	
Dépression	-0,370	(Gallop K 2015)
Myalgies	-0,123	(Hagiwara Y 2018)
ASAT ou ALAT augmentées	0,000	hypothèse

Analyse HAS

Les données disponibles présentées ne permettent pas de savoir comment se répartissent les observations dans le temps et l'évolution des taux de remplissage des questionnaires EQ-5Q recueillis dans l'essai CheckMate 238.

La méthode d'estimation de l'utilité pré et post progression n'est pas claire. L'annexe présentant le modèle de régression ne permet pas de retrouver les données intégrées dans le modèle. L'industriel n'a pas justifié le choix de prendre l'utilité spécifique à nivolumab pour estimer l'utilité de l'état post-progression pour l'ensemble des comparateurs.

L'analyse de sensibilité appliquant une utilité spécifique au traitement par nivolumab est peu informative car elle n'applique pas la même méthode aux deux immunothérapies pourtant considérées comme identiques par l'industriel en termes de profil de tolérance et de survenue des EI.

La valeur du décrement d'utilité lié aux EI, appliqué à chaque comparateur en début de modélisation pour les EI n'a pas été présentée.

La désutilité associée à une administration par voie IV n'a pas été prise en compte.

7.5 Mesure et valorisation des coûts**7.5.1 Coûts pris en compte**

Les coûts pris en compte sont les coûts d'acquisition et d'administration des traitements, les coûts de transports, les coûts liés au suivi et aux soins palliatifs ainsi que les coûts de prise en charge des événements indésirables et des traitements ultérieurs (en cas de récurrence).

Il est considéré que les patients sont pris en charge à 100% par l'assurance maladie au titre de l'ALD n°30 « Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique ».

7.5.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en euro₂₀₁₈ (INSEE, IPC 06 santé).

Tableau 11. Volumes consommés et coûts unitaires

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Acquisition des traitements			
Nivolumab (Opdivo®)	3 mg/kg/ 2 semaines 1 an max	40 mg : 423,08 € 100 mg : 1057,69 €	JOFR (prix Opdivo®) CheckMate 238 (poids) Cornic 2016 (reliquat)
Inf alpha 2a, à faible (Ro-féron®) dose	1 injection SC pendant 18 mois max	12 injections de 3 MUI/0,5ML : 266,07€	BMD-IT
Pembrolizumab (Keytruda®)	200 mg /21 jrs	50 mg 1 341,91 € 100 mg 2 683,81 €	JOFR (prix Keytruda®)
Administration			
Administration IV en HDJ	A chaque traitement en IV reçu	444,45 € (hors molécules facturées en sus)	ENCC MCO ₂₀₁₅ (GHM28Z07Z et 17M06T) (GHM retrouvés à partir de ScanSanté, ATIH 2016) ATIH 2016 : Répartition public/privé
Administration sous cutanée	A chaque injection	7,32€ dont 2,82€ de frais de transport	NGAP (Acte de l'injection + majoration forfaitaire d'un acte unique) Indemnité kilométrique de 0,35€/km et indemnité forfaitaire de déplacement de 2,50€. IRDES 2011 pour les frais de déplacements
Transport pour IV (et en cas d'EI de grades 3-4)	Un aller-retour à chaque événement	103,04€	Rapport de la cours des comptes (Cours des comptes 2016)
Coût de suivi (transports inclus)			
Pré-récidive	Par mois	318,33€	(Grangé F 2017)
Post-récidive locorégionale	Par mois	259,67€	
Post-récidive distale	Par mois	525,81€	
Evénements Indésirables			
Fatigue	Variable selon le traitement	1-2 : 48,31 € 3-4 : 2493,28 €	(Mikisch M 2010) (Fernandes J 2017)
Anémie		1-2 : 1719,70 € 3-4 : 3606,55 €	(Cemka 2017)
Leucopénie		1-2 : 668,30 € 3-4 : 6050,65 €	(Mikisch M 2010)
Anorexie		1-2 : 48,31 € 3-4 : 2667,54 €	(Mikisch M 2010)
Fièvre/Pyrexie		1-2 : 104,67 € 3-4 : 3103,68 €	(Mikisch M 2010)
Infections		1-2 : 41,40 € 3-4 : 1030,10 €	(Cemka 2017)
Céphalées		1-2 : 42,94 € 3-4 : 1736,22 €	(Mikisch M 2010)
Diarrhées		1-2 : 26,29 € 3-4 : 3126,60 €	1-2 : (Cemka 2017) 3-4 (Fernandes J 2017)
Nausées		1-2 : 285,57 € 3-4 : 1611,94 €	
Vomissements		1-2 : 285,57 € 3-4 : 1611,94 €	
Rash		1-2 : 18,44 € 3-4 : 2367,04 €	

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Dépression		1-2 : 197,27 € 3-4 : 2883,60 €	(Mikisch M 2010)
Myalgies		1-2 : 0,00 € 3-4 : 0,00 €	(Mikisch M 2010)
Augmentation des ASAT		1-2 : Pas de référence 3-4 : 3657,84 €	Avis d'efficience Mekinist® Méla- nome métastatique, 2016
Augmentation des ALAT		1-2 : Pas de référence 3-4 : 3657,84 €	Avis d'efficience Mekinist® Méla- nome métastatique, 2016
Traitements post-récidive			
Radiothérapie	20 séances	173,52€/séance	ENCC MCO2015 (GHM28Z18Z et 28Z23Z) (GHM retrouvés à partir de ScanSanté, ATIH 2016) ATIH 2016 : Répartition public/privé (Bibault JE 2011)
Chirurgie	Coût moyen pondéré et actualisé	1 597,58€	CIM 10 C43.3 à 6 ENCC MCO2015 (GHM 09C101 et 09C141 représentant environ 80% des séjours relatifs à la chirurgie) (GHM retrouvés à partir de ScanSanté, ATIH 2016) ATIH 2016 : Répartition public/privé
Traitements systémiques	Coût moyen pondéré et actualisé	87 962,72€	Parts de marché, JOFR, RCP Durée : essais cliniques ou publication
Coût des soins palliatifs	Coût moyen pondéré du séjour	7 853,91€	ENCC MCO ₂₀₁₅ (GHM23Z02Z) (GHM CIM 10 Z515) ATIH 2016 : Répartition public/privé

Descriptif

Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Le coût d'acquisition a été estimé de la manière suivante dans l'analyse de référence :

- Les posologies et les durées maximales de traitement correspondent à celles des RCP.
- Le coût par cycle du nivolumab est estimé à partir du poids moyen des patients français inclus dans l'essai CheckMate 238 (75 Kg).
- Une perte de reliquat est prise en compte pour nivolumab de 1,06% (573 mg) (Cornic L 2016).

Le coût d'administration a été estimé de la manière suivante en analyse de référence :

- Pour les traitements administrés par voie IV, identification des GHM à partir du site de l'ATIH, à l'aide du diagnostic principal Z511 « Séance de chimiothérapie pour tumeur » [ATIH, ScanSanté, 2016] : GHM 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur en séances » et 17M06T « Chimiothérapie pour autre tumeur, très courte durée » puis valorisation à partir de l'ENCC 2016 [ATIH, MCO et HAD, 2016]. Le coût d'administration retenu est hors molécules en sus et pondéré par les effectifs des séjours réalisés en établissements publics et privés de l'année 2016 [ATIH, ScanSanté, 2016]. A chaque administration est appliqué le coût d'un aller-retour estimé à partir du coût des transports professionnalisés pris en charge par l'assurance maladie en 2015 selon la répartition des moyens utilisés (3,4 milliards d'euros) (Cours des comptes 2016).
- Pour les injections sous cutanée, le coût correspond à l'acte réalisé par un(e) Infirmier(e) Diplômé(e) d'Etat (IDE) au domicile considéré à une distance kilométrique moyenne de 0,9 km des infirmiers libéraux (IRDES 2011).

Tableau 12. Estimation du coût de traitement par cycle

Traitement	Coût par dose reçue	Coût d'administration par dose	Coût de transport	Coût par cycle appliqué dans le modèle	Nombre de cycle de traitement
Nivolumab	2 405,05€	444,55€	103,04€	5 905€	≈9 cycles
Interféron dose faible	22,17€	4,50€	2,82€	354€	≈15 cycles
Pembrolizumab	5 367,64€	444,55€	103,04€	8 873€	≈9 cycles

Coût de suivi

L'industriel a conduit une recherche de la littérature sur MEDLINE, Cochrane Library, base de données Cochrane et de l'IPSOR. Parmi les 5 études identifiées, celle de Grangé et al. 2017 (Grangé F 2017) a été retenue comme étant la plus pertinente. Cette étude observationnelle a été menée entre octobre 2012 et avril 2013. Elle avait pour objectif d'estimer le coût de la maladie dans le mélanome de type III B et IIIC dans 3 pays (France, Royaume-Uni et Allemagne) sur une période allant de la résection chirurgicale au décès ou à la fin du suivi, elle a inclut 508 patients dont 208 français. Pour documenter les coûts appliqués dans le modèle, seuls les patients français ont été retenus.

Les coûts inclus étaient les coûts directs d'hospitalisation et de séjour aux urgences (hors coûts de traitement et d'administration associés), les coûts de visites médicales (oncologue, dermatologue, onco-dermatologue, chirurgien, kinésithérapeute et psychologue) sur la base des dossiers médicaux et les coûts des examens diagnostics (actes biologiques et d'imagerie).

Les coûts moyens ont été calculés en tenant compte de la durée de suivi moyenne de l'étude selon l'état des patients : 16 mois en pré-récidive, 12 mois en post-récidive locorégionale et 14 mois en post-récidive métastatique.

Tableau 13. Coûts mensuels selon l'état de santé par poste de coût de suivi

Traitement	Coût hospitalisation /séjours aux urgences	Coût visites médicales	Coûts de diagnostic	Autres	Transports
Pré-récidive	216,06€	17,88€	30,49€	-	26,95€
Post-récidive locorégionale	107,7€	16,24€	29,93€	-	53,21€
Post-récidive distale	322,30€	17,76€	59,40€	10,84€	57,75€

En fonction du temps passé dans les états de santé et des distributions de récurrences considérées, le coût total par traitement associé au suivi par état de santé varie.

Coût des effets indésirables

Les EI ont été valorisés à partir de la littérature. Les coûts moyens des EI retenus sont présentés dans le Tableau 11.

Le calcul du coût de chaque EI par traitement pondère le coût par la fréquence de survenue (cf. Tableau 6). Le coût total appliqué au 1^{er} cycle par traitement est présenté dans le Tableau 14

Tableau 14. Coût des EI par traitement

	Nivolumab	Pembrolizumab	Interféron	Absence de traitement
Coût total des EI (avec transport)	296,04€	238,22€	2 420,08€	0,00€

Coûts des traitements en post-récidive

Les coûts de la radiothérapie et de la chirurgie ont été valorisés à partir de l'ENCC 2015 après avoir recherché les GHM associés et pris en compte la pondération public/privé. Pour la chirurgie, les GHM09C141 et 09C101 et pour la radiothérapie les GHM 28Z18Z-GHS 9625, 9622 et 28Z23Z

ont été identifiés. La radiothérapie est estimée via une administration en 20 séances, d'après la publication de (Bibault JE 2011). Le coût unitaire est donc multiplié par 20 pour obtenir le coût total d'une radiothérapie en post-récidive (3 470,40 €). Les pourcentages de patients récidivants et recevant ces traitements sont multipliés par leur coût. Ces coûts sont ajoutés aux coûts des thérapies systémiques ultérieures s'il y a lieu, pour obtenir un coût total des thérapies ultérieures.

Le coût total des traitements systémiques a été estimé en prenant en compte la fréquence et la durée d'administration (cf. Tableau 15). Les proportions de patients ayant recours à ces traitements sont également prises en compte dans le coût total appliqué dans le modèle.

Tableau 15. Distribution des traitements systémiques post récidive considérés en analyse de référence

Traitement	Fréquence	Durée	Coût par dose	Administration (+ transport)	Coût total
Nivolumab	1/14 jrs	9,4 mois (donnée interne BMS)	2 538,46 €	547,59€	63 043,59€
Pembrolizumab	1/21 jrs	24 semaines (Schachter 2017)	5 367,64 €	547,59€	47 321,84€
Nivolumab + ipilimumab	1/21 jrs nivo 1mg/kg + ipi Puis 1/14 jrs nivo 240 mg	1,8 mois Puis 4,3 mois (donnée interne BMS)	793,27 Puis 2538,46€	547,59€	32 388,39€
Dacarbazine	1/21 jrs	4,6 doses (BMS essai CA 184 024)	Inclus GHS	7,32€	33,67€
Dabrafenib + Trametinib	1/jrs	10 mois (Robert C 2015)	387,38€ 199,75€	-	178 708,10€
Vemurafenib + Cobimetinib	1/jrs 21 fois/28 jours	9,2 mois 9 mois (Ascierto et al. 2016)	236,78 € 268,74 €	-	121 524,47€
Dabrafenib	1/jrs	16 mois (Long V 2015)	387,38€	-	188 653,09€
Vemurafenib	1/jrs	6 mois (Robert C 2015)	236,78 €	-	43 241,95€

Les coûts de traitement de 2^e ligne sont estimés par un coût moyen appliqué une fois.

Coûts de fin de vie

L'estimation du coût des soins palliatifs a été réalisée à partir du diagnostic CIM 10 de soins palliatifs Z515. Le séjour le plus associé en 2016 à ce diagnostic principal est le GHM 23Z02Z « Soins palliatifs, avec ou sans acte » [ATIH, Scan Santé]. Le coût de fin de vie a été assimilé au coût moyen de ce GHM estimé à partir de l'ENCC de l'année 2015 et de la pondération par l'effectif des séjours au sein des établissements publics et privés sur l'année 2016.

Ce coût est appliqué une seule fois au cycle où le décès survient, la proportion concernée est estimée à partir de la différence d'effectifs dans l'état décès entre le cycle n et n-1.

Intégration dans le modèle

Le Tableau 16 récapitule les coûts appliqués par poste de coût selon le traitement reçu.

Tableau 16. Coût par état de santé et selon le traitement reçu

Options	Nivolumab	Interférons	Absence de traitement	Pembrolizumab
Coût en SSR (total)				
Acquisition	47 212,43€	4 070,66€	0,00€	70 729,34€
Administration (avec transport)	10 749,48€	1 357,64€	0,00€	7 215,59€
Suivi (avec transport)	57 666,53€	49 415,62€	47 377,72€	58 889,76€
EI (avec transport)	296,04€	2 420,08€	0,00€	238,22€
Coût en SPR				
Coût moyen par cycle de traitement des récidives	41 857,49€	49 216,11€	50 489,13€	44 656,86€
Coût moyen par cycle du suivi des récidives	396,65€			
Soins palliatifs	7 853,91€			

Analyse HAS

La méthode d'estimation des coûts est correctement décrite et conforme aux recommandations.

Concernant l'estimation du coût d'acquisition des traitements, il est noté que les hypothèses concernant la perte de reliquat pour nivolumab pourraient être favorables au produit évalué. La perte de reliquat modélisée a été testée dans un centre spécialisé, la transposabilité n'est sans doute pas assurée. L'industriel souligne qu'au moment de cette étude, nivolumab n'avait qu'une seule indication pour justifier le choix de considérer cette perte comme non sous-estimée. Toutefois, nivolumab a reçu un avis favorable pour être prescrit à la dose fixe de 240 mg dans le mélanome avancé. Les partages de flacons seront donc moins fréquents et il est attendu que la dose fixe puisse être étendue à la présente indication d'ici 2020. Avec la dose fixe de 240 mg, le RDCR augmente de 5%.

Concernant les coûts des EI, il est noté qu'ils proviennent de diverses publications françaises. Les méthodes d'estimations pourraient être différentes d'une étude à l'autre.

Concernant le coût de suivi, ils sont estimés à partir d'une étude incluant des patients français dont la méthode n'a pas été détaillée par l'industriel. Il n'en propose pas non plus d'analyse critique. Des informations complémentaires auraient pu être apportées.

Concernant l'estimation des coûts associés à l'état post-progression, l'industriel se réfère aux essais cliniques et aux études publiées pour déterminer la durée de traitement post-récidive. Il aurait été intéressant de mettre en perspective ces durées avec le temps passé dans l'état post-progression dans le modèle afin de s'assurer de la cohérence des données introduites dans le modèle.

7.6 Validation du modèle

► Validation des données d'entrée

Modèle prédictif pour la SG

Pour ce qui concerne le cas spécifique de l'étude CA184-029/EORTC 18071, 2018, le HR de SG pour ipilimumab prédit par le modèle s'élève à 0,72 [IC95 : 0,58 ; 0,88], alors que sa valeur observée dans l'essai était de 0,76 [IC95 : 0,64 ; 0,89] (Eggermont AMM 2016).

Comparaison indirecte : CheckMate 238 et CA 184 029

L'efficacité de nivolumab par rapport au placebo a été estimée selon une autre méthode que la MAR, en utilisant une comparaison indirecte fondée sur la méthode de Bucher. Une méthodologie en trois étapes a été suivie afin d'assurer l'hypothèse d'interchangeabilité entre les populations :

- un modèle de Cox a été utilisé afin d'identifier des facteurs d'interaction avec le traitement ;
- une standardisation de la population de l'étude CA184-029 sur la population de l'étude CheckMate 238 a été réalisée sur des facteurs identifiés,
- l'estimation des HR ajustés a été comparée aux HR de l'étude CheckMate 238.
- Avec cette méthode, il est estimé que nivolumab en adjuvant permet une réduction de 49% du risque de récurrence vs placebo (HR SSR = 0,51 [IC95 : 0,38 ; 0,68]). Il est noté qu'en l'absence de standardisation le HR de la comparaison indirecte est peu modifié (HR = 0,50 [IC95 : 0,37 ; 0,67]).

Ce constat conforte l'hypothèse de comparabilité des populations pour l'industriel.

► Validation des données produites par le modèle par rapport aux données d'entrée

L'industriel a comparé les données générées par le modèle avec celles des essais cliniques. Il note que les données modélisées ont tendance à sous-estimer la SSR par rapport aux données de l'essai CA 184 029.

Tableau 17. Validation des courbes modélisées en fonction des courbes de SSR de l'essai CA 184 029

SSR	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois
SSR essai CA 184 029 - placebo	56,5%	44,5%	35,9%	34,1%
SSR modélisée – absence de traitement actif	54,8%	40,4%	34,4%	30,8%
SSR essai CA 184 029 - ipilimumab	64,9%	52,3%	46,9%	43,7%
SSR modélisée – Ipilimumab	63,3%	50,2%	44,4%	40,9%

Figure 6. Courbes de SSR observées et courbes modélisées dans CA 184 029

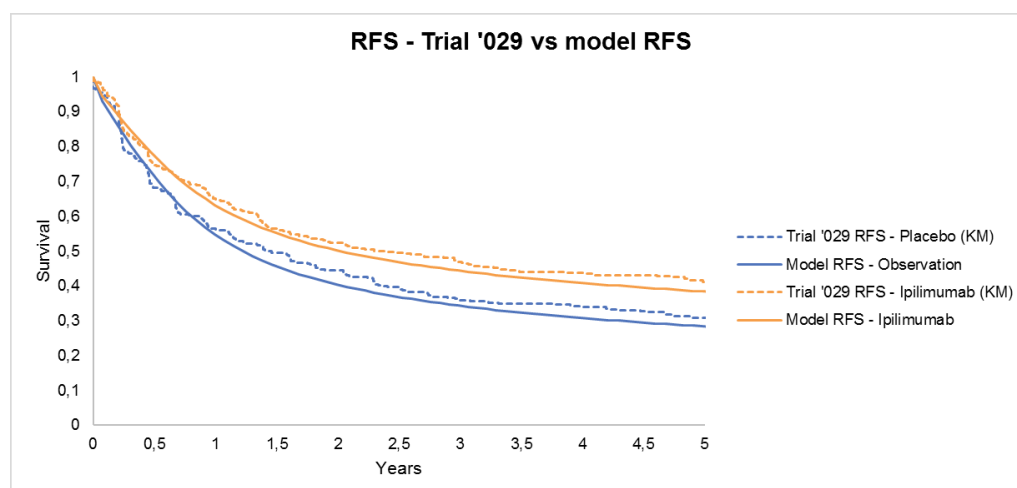
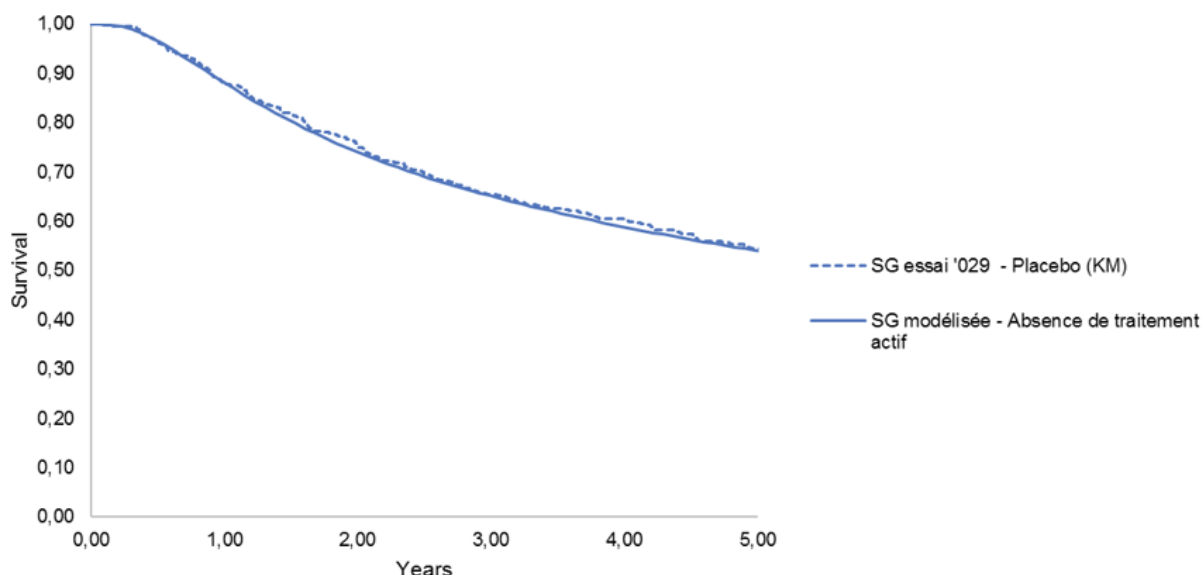


Tableau 18. Validation de la courbe modélisée en fonction de la SG dans CA184 029

SG	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Année 6	Année 7
SG essai CA 184 029 - placebo	87,7%	75,3%	64,4%	60,3%	54,4%	52,4%	52,4%
SG modélisée - absence de traitement actif	88,1%	74,1%	65,2%	58,9%	54,1%	52,5%	51,2%

Figure 7. Courbe de SG observée dans CA 184 029 et courbe modélisée

► **Validation des données produites par le modèle par rapport aux données externes**

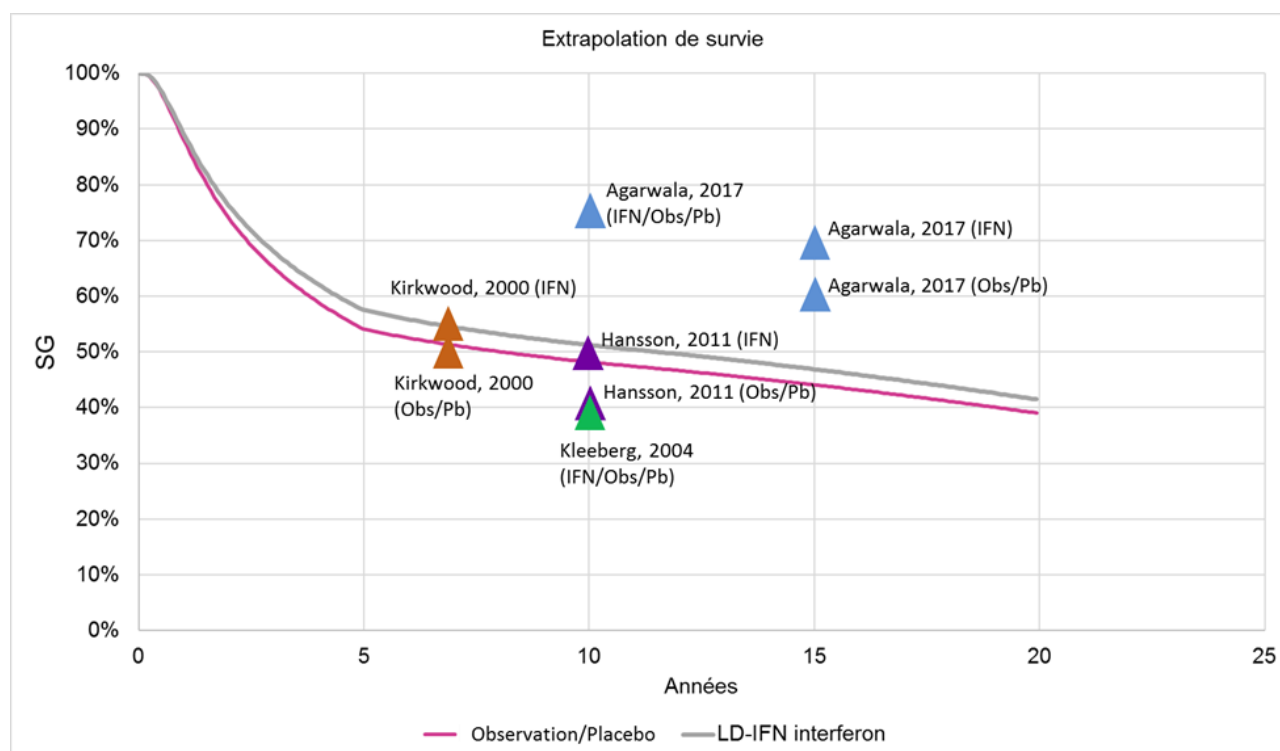
L'industriel a mis en perspective les données de SG simulées par le modèle avec des données obtenues dans le cadre d'essais cliniques publiés, dans lesquels des données de SG à long terme (≥ 10 ans) sont disponibles (Tableau 19), utilisant comme bras comparateurs l'absence de traitement actif et l'interféron. Trois études parmi les plus anciennes (Hansson, Kirkwood, Kleeberg) donnent des taux de survie à 10 ans juste en dessous de l'extrapolation, alors que celle de Agarwala et al. se situe au-dessus à 10 ans et à 15 ans (Figure 8). Pour l'industriel, le contexte historique et les caractéristiques géographiques pourraient jouer un rôle dans les différences observées.

Tableau 19. Données de SG à long terme pour validation du bras sans traitement actif

Référence	Dates d'étude	Pays/Région	SG en Année 10	SG en Année 15
(Agarwala S.S. 2017) Observation IFN	1998-2010	USA	70% 70%	60% 70%
(Hansson J 2011) Observation IFN	1996-2004	Scandinavie	40% 50%	ND ND
(Kirkwood JM 2000) Observation IFN	Années 1990	USA	38% 55%	ND ND
(Kleeberg UR 2004) Observation IFN	1988-1996	Europe (dont centre fran- çais)	37% 40%	ND ND
SG modélisée – Absence de traitement actif			48,2%	44,2%
SG modélisée – IFN dose faible			51%	47%

ND : non disponible

Figure 8. Représentation graphique de l'extrapolation de la courbe « absence de traitement actif » et interférons dose faible et des études disponibles à long-terme



Analyse de la HAS

L'industriel ne décrit pas la démarche de validation interne du modèle.

La validation des données d'entrée du modèle a porté principalement sur les données d'efficacité du nivolumab, ce qui n'élimine pas les biais potentiels de l'estimation des effets relatifs avec l'ensemble des comparateurs compte tenu des données disponibles.

Les données disponibles sont insuffisantes pour valider le modèle prédictif de survie.

Aucune discussion n'est proposée pour valider les données d'utilité à partir de la littérature.

La démarche mise en œuvre pour la validité externe des sorties du modèle semble en accord avec les données disponibles.

7.7 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

7.7.1 Résultats de l'étude d'efficience

Dans l'analyse de référence, le RDCR de la stratégie nivolumab versus interféron à faible dose est estimé à 34 620 €/QALY et à 32 140 €/année de vie. Cela représente un gain de 1,3 QALY et de 1,4 année de vie pour un surcoût de 44 991 € (Tableau 20, Tableau 21).

Tableau 20. Ensemble des résultats selon la population considérée

	Résultats						Frontière d'efficience	
Population totale de l'indication		Coût total	QALY	Années de vie	RDCR (€/QALY)	RDCR (€/AVG)		
	Absence de traitement actif	84 321 €	6,18	7,84	Référence	Référence		
	Interféron à faible dose	93 779 €	6,46	8,22	26 812	19 578		
	Nivolumab	138 770 €	7,76	9,62	34 620	32 140		
	Pembrolizumab	160 940 €	7,48	9,33	Dominé	Dominé		
Sous population BRAF non muté		Coût total	QALY	Années de vie	RDCR (€/QALY)	RDCR (€/AVG)		
	Absence de traitement actif	67 205 €	6,13	7,78	Référence	Référence		
	Interféron à faible dose	75 274 €	6,41	8,15	29 322	21 401		
	Nivolumab	123 438 €	7,85	9,71	33 345	30 931		
	Pembrolizumab	145 742 €	7,27	9,09	Dominé	Dominé		
Sous population BRAF muté		Coût total	QALY	Années de vie	RDCR (€/QALY)	RDCR (€/AVG)		
	Absence de traitement actif	123 660 €	6,20	7,87	Référence	Référence		
	Interféron à faible dose	129 893 €	6,48	8,25	22 310	16 296		
	Nivolumab	170 290 €	7,56	9,40	37 466	34 975		
	Pembrolizumab	190 654 €	7,55	9,40	Dominé	Dominé		
	Dabrafenib + Trametinib	311 760 €	7,53	9,60	Dominé	740 315		

Tableau 21. Ensemble des résultats de l'analyse de coûts et de santé selon la population considérée

Résultats de l'analyse de coûts						Résultats de santé						
Population totale de l'indication	Postes de coûts	Absence de traitement actif	INF	Nivolumab	Pembrolizumab			SSR	SPR	Désutilité	Total	
	Acquisition	0 €	4 071 €	47 212 €	70 729 €	Absence de traitement actif	AVV	4,03	3,81	NA	7,84	
	Administration	0 €	1 344 €	10 749 €	7 216 €		QALY	3,37	2,81	0	6,18	
	Suivi	35 020 €	36 408 €	40 520 €	39 860 €	Interféron à faible dose	AV	4,45	3,77	NA	8,22	
	EI	0 €	2 420 €	296 €	238 €		QALY	3,72	2,78	-0,04	6,46	
	Traitements ultérieurs	47 150 €	45 593 €	36 818 €	39 562 €	Nivolumab	AV	6,73	2,89	NA	9,62	
	Soins palliatifs	4 151 €	3 943 €	3 175 €	3 335 €		QALY	5,63	2,13	-0,003	7,76	
	TOTAL	86 321 €	93 779 €	138 770 €	160 940 €	Pembrolizumab	AV	6,12	3,21	NA	9,33	
							QALY	5,12	2,37	-0,03	7,48	
Sous population BRAF non muté	Postes de coûts	Absence de traitement actif	INF	Nivolumab	Pembrolizumab			SSR	SPR	Désutilité	Total	
	Acquisition	0 €	4 071 €	47 212 €	70 729 €	Absence de traitement actif	AV	4,03	3,75	NA	7,78	
	Administration	0 €	1 344 €	10 749 €	7 216 €		QALY	3,37	2,76	0	6,13	
	Suivi	34 700 €	36 067 €	40 593 €	39 185 €	Interféron à faible dose	AV	4,45	3,70	NA	8,15	
	EI	0 €	2 420 €	296 €	238 €		QALY	3,72	2,73	-0,04	6,41	
	Traitements ultérieurs	28 245 €	27 313 €	31 363 €	24 818 €	Nivolumab	AV	7,02	2,69	NA	9,71	
	Soins palliatifs	4 260 €	4 059 €	3 225 €	3 556 €		QALY	5,87	1,98	-0,003	7,85	
	TOTAL	67 205 €	75 274 €	123 438 €	145 742 €	Pembrolizumab	AV	5,73	3,37	NA	9,09	
							QALY	4,79	2,48	-0,003	7,27	
Sous population BRAF muté	Postes de coûts	Absence de traite-ment actif	INF	Nivolumab	Pembrolizumab	Dabrafenib + Trameti-nib			SSR	SPR	Désutilité	Total
	Acquisition	0 €	4 071 €	47 212 €	70 729 €	178 654 €	Absence de traitement actif	AV	4,03	3,84	NA	7,87
	Administration	0 €	1 344 €	10 749 €	7 216 €	0 €		QALY	3,37	2,83	0	6,20
	Suivi	35 170 €	36 567 €	39 978 €	40 044 €	43 186 €	Interféron à faible dose	AV	4,45	3,80	NA	8,25
	EI	0 €	2 420 €	296 €	238 €	928 €		QALY	3,72	2,80	-0,04	6,48
	Traitements ultérieurs	84 395 €	81 608 €	68 812 €	69 186 €	85 963 €	Nivolumab	AV	6,32	3,08	NA	9,40
	Soins pallia-tifs	4 094 €	3 883 €	3 244 €	3 242 €	2 158 €		QALY	5,29	2,27	-0,003	7,56
	TOTAL	123 660 €	129 893 €	170 290 €	190 654 €	311 760 €	Pembrolizumab	AV	6,27	3,13	NA	9,40
								QALY	5,25	2,31	-0,003	7,55
						Dabrafenib + Trametinib	AV	4,70	4,89	NA	9,60	
							QALY	3,93	3,61	-0,01	7,53	

Focus sur la méthode retenue pour les analyses en sous-population

Pour l'analyse en sous-population sans mutation BRAF, elle représente 62% des cas de mélanome en France. Pour cette sous-population, les comparateurs et la méthode mise en œuvre pour estimer les courbes de survie et la survenue d'événements sont identiques à ce qui est proposé pour la population totale. La seule différence est les résultats de l'essai CheckMate 238 pris en compte sont ceux relatifs à cette sous-population à l'exclusion des patients présentant la mutation BRAF. Par ailleurs, dans l'estimation du coût des thérapies systémiques administrées en post-récidive, celles qui ciblent la mutation BRAF ne sont plus prises en compte. La distribution des thérapies est donc modifiée.

Pour l'analyse en sous-population BRAF muté, un comparateur supplémentaire est pris en considération : l'association Dabrafenib + trametinib. Les arrêts de traitement et les événements indésirables associés à cette association ont été estimés comme pour l'interféron à faible dose en s'appuyant sur les données publiées de l'essai pivot COMBI-AD (Long GV 2017). Pour l'estimation des courbes de survie, la méta-analyse tenant compte dans le réseau de cette association a été utilisée. La méthode d'extrapolation est identique à celle conduite dans l'analyse population totale.

Tableau 22. HR de la SSR et de la SG versus absence de traitement dans les analyses en sous-populations

	HR (IC95%) mutation BRAF	Sans	HR (IC95%) mutation BRAF	avec	Source
SSR nivo	0,46 [0,33 ; 0,65]		0,56 [0,39 ; 0,78]		MAR
SSR pembro	0,61 [0,45 ; 0,83]		0,56 [0,41 ; 0,77]		MAR
SSR INF	0,90 [0,78 ; 1,04]		0,90 [0,78 ; 1,04]		MAR
SSR dabrafenib-trametinib	NA		0,47 [0,39 ; 0,57]		MAR
SG nivo	0,54 [0,41 ; 0,71]		0,63 [0,47 ; 0,82]		Modèle prédictif
SG pembro	0,67 [0,53 ; 0,86]		0,63 [0,49 ; 0,81]		Modèle prédictif
SG INF	0,90 [0,78 ; 1,06]		0,90 [0,78 ; 1,05]		MAR
SSR dabrafenib-trametinib	NA		0,57 [0,42 ; 0,78]		MAR

7.7.2 Analyse de l'incertitude

► Analyses en scénario

Le Tableau 23 présente les analyses en scénarios (choix structurant, choix et hypothèses de modélisation, données sources) et leur impacts sur les résultats.

Population totale

Les choix/hypothèses/sources qui influencent le plus les résultats sont : l'application d'un effet traitement de nivolumab sur la SG (dont la médiane n'est pas atteinte dans l'essai CheckMate 238) estimé via un modèle prédictif, l'horizon temporel, les hypothèses sur les traitements de la récurrence métastatique, le taux d'actualisation et le prix de nivolumab.

Tableau 23. Analyses en scénario sur les choix structurants, choix de modélisation, hypothèses et sources

	Scénario			Population totale de l'indication Résultats AR 34 620 €/QALY		Sous-population BRAF non muté Résultats AR 33 345 €/QALY		Sous-population BRAF muté Résultats AR 37 466 €/QALY	
	Nom	AR	Analyse en scénario	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs AR	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs AR	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs AR
Choix structurants	Horizon temporel	20 ans	10 ans	52 777	+52%	51 122	+53%	56 060	+50%
			Vie entière	24 871	-28%	25 181	-24%	26 322	-30%
	Actualisation	4%	0%	26 298	-24%	25 116	-25%	28 938	-23%
			2,5%	31 319	-10%	30 081	-10%	34 087	-9%
			6%	39 329	+14%	38 002	+14%	42 280	+13%
Extrapolation	SG	Spline à 1 nœud - normal	Gamma généralisée	33 065	-4%	Non réalisé		Non réalisé	
	SSR	Spline à 2 nœuds - hasard	Spline à 1 nœud - odds	34 730	<1%	Non réalisé		Non réalisé	
			Log-logistique	34 370	-1%				
Effet	Effet traitement : SG nivolumab	Modèle prédictif à partir de la SSR	Absence d'effet traitement : SG d'ipilimumab dans l'essai CA184-029	68 928	+99%	Non réalisé		Non réalisé	
Modélisation	Taux de récurrences loco-régionales ou distales	Distribution de l'essai Check-Mate 238	Distribution de la publication de Harries 2017	33 668	-3%	32 687	-2%	35 935	-4%
			Distribution de l'essai CA184-029	36 961	+1%	33 513	+1%	37 855	+1%
	Traitement ultérieurs	Distribution des traitements pour récurrence métastatique : parts de marché (source : industriel - juin 2018 - L1 - en France)	Pas de retraitement par traitement adjuvant initial possible	33 113	-26%	18 860	-43%	37 466	0%
			Absence de thérapie ultérieure	41 373	+20%	37 465	+12%	49 335	+32%
	Utilité	Etat SSR : Valeur commune à l'ensemble des traitements issue de l'essai Check-mate 238 via EQ5D + EI	Valeur spécifique au bras nivolumab issue de l'essai Checkmate 238	36 761	+6%	35 228	+6%	40 212	+7%
Coûts	Gestion des reliquats	Nivolumab : perte de 1,06%	Pas de perte de reliquats	34 239	-1%	33 003	+1%	37 007	-1%
			Perte totale = dose fixe de 240mg	36 486	+5%	35 024	+5%	39 715	+6%
	Prix de nivolumab	Prix JO du 22/12/2017 : 10,58€/mg	-2,3%	33 841	-2%	Non réalisé		Non réalisé	
			-7%	32 199	-7%				
			-20%	27 679	-20%				
			-50%	17 252	-50%				

► Analyses de sensibilité déterministe (ASD)

Une analyse de sensibilité déterministe univariée a été effectuée en faisant varier chaque paramètre sur la base des bornes inférieure et supérieure des intervalles de confiance de 95% lorsqu'ils étaient disponibles, tout en maintenant les autres paramètres constants. Lorsque les intervalles de confiance n'étaient pas disponibles, la variation était supposée de $\pm 10\%$ autour de la moyenne.

Population totale

Les paramètres testés qui impactent le plus sont liés à : l'efficacité relative de nivolumab sur la RFS, les coûts des traitements ultérieurs et le modèle prédictif de la SG pour nivolumab.

Figure 9. Relation prix et RDCR

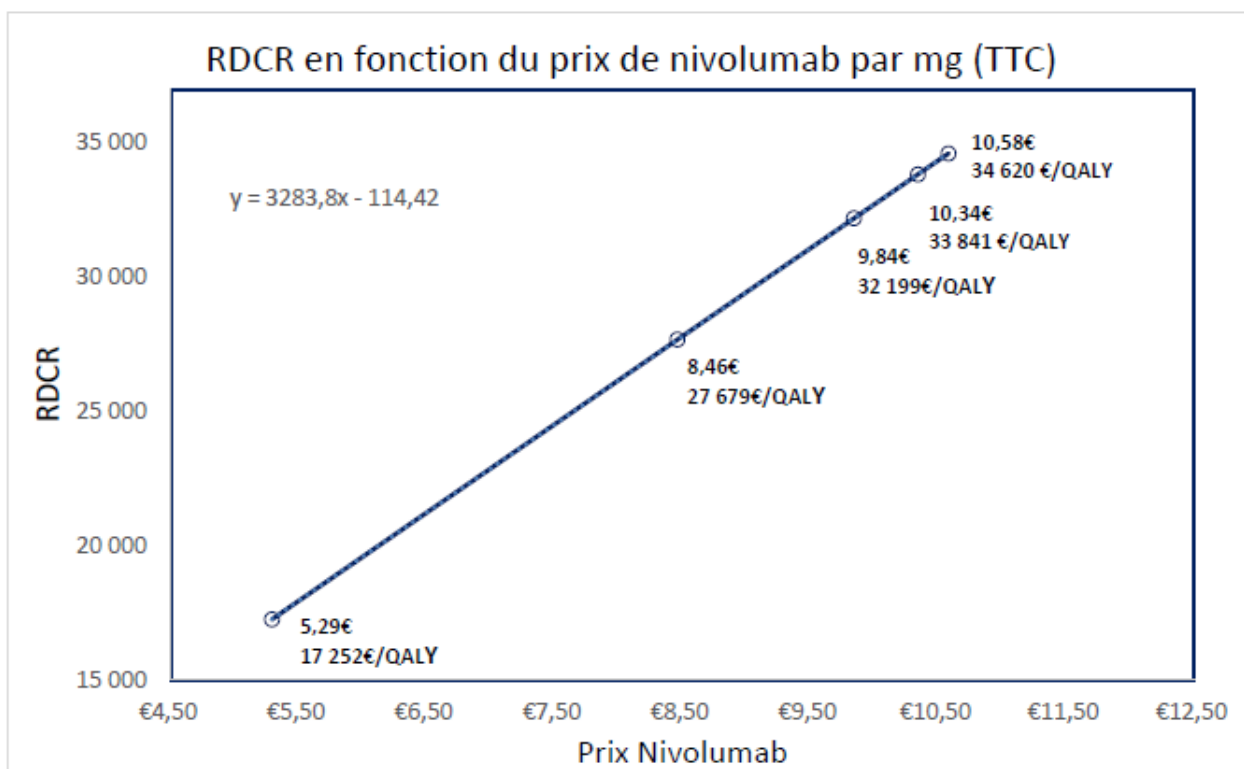


Tableau 24. Résultats des analyses de sensibilité déterministes selon la population considérée

	Analyse déterministe			Diagramme Tornado
	Paramètres	RDCR – borne inférieure (€/QALY)	RDCR – borne supérieure (€/QALY)	
Population totale de l'indication	Analyse de référence : 34 620 €/QALY			
	RFS: HR nivo vs observation	24 801	52 920	
	Coût des traitements ultérieurs - Observation	39 033	27 458	
	Coût des traitements ultérieurs - Nivolumab	28 726	37 765	
	Modèle prédictif (équation de corrélation - beta)	37 677	30 117	
	Durée de Traitement Nivolumab	31 875	34 615	
Sous population BRAF non muté	Analyse de référence : 33 345 €/QALY			
	RFS: HR nivo vs observation	24 232	55 875	
	Modèle prédictif (équation de corrélation - beta)	36 918	29 734	
	Coût des traitements ultérieurs - Observation	35 857	29 546	
	Coût des traitements ultérieurs - Nivolumab	30 315	35 088	
	Durée de traitement nivolumab	31 445	33 958	
Sous population BRAF muté	Analyse de référence : 37 466 €/QALY			
	RFS : HR nivo vs observation	19 413	85 766	
	Coût des traitements ultérieurs - Observation	46 450	22 245	
	Coût des traitements ultérieurs - Nivolumab	24 479	44 215	
	Modèle prédictif (équation de Corrélation - beta)	39 117	30 963	
	Durée de traitement Nivolumab	32 755	35 939	

► Analyses de sensibilité probabiliste (ASP)

L'analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 1000 simulations.

Les différentes variables intégrées dans l'analyse de sensibilité probabiliste sont :

- Les données cliniques : les distributions de survie pour la « Survie sans récurrence » et la « Survie en post-récurrence » avec une loi normale
- Les utilités relatives aux états de santé avec une loi bêta
- La désutilité liée aux événements indésirables : loi gamma
- Les coûts : d'administration, de suivi relatifs aux états de santé, de gestion des événements indésirables avec une loi gamma

Population totale

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que nivolumab a une probabilité d'être efficace à 80% avec pour une disposition à payer de 46 000 €/QALY.

Figure 10. Plan coût efficacité

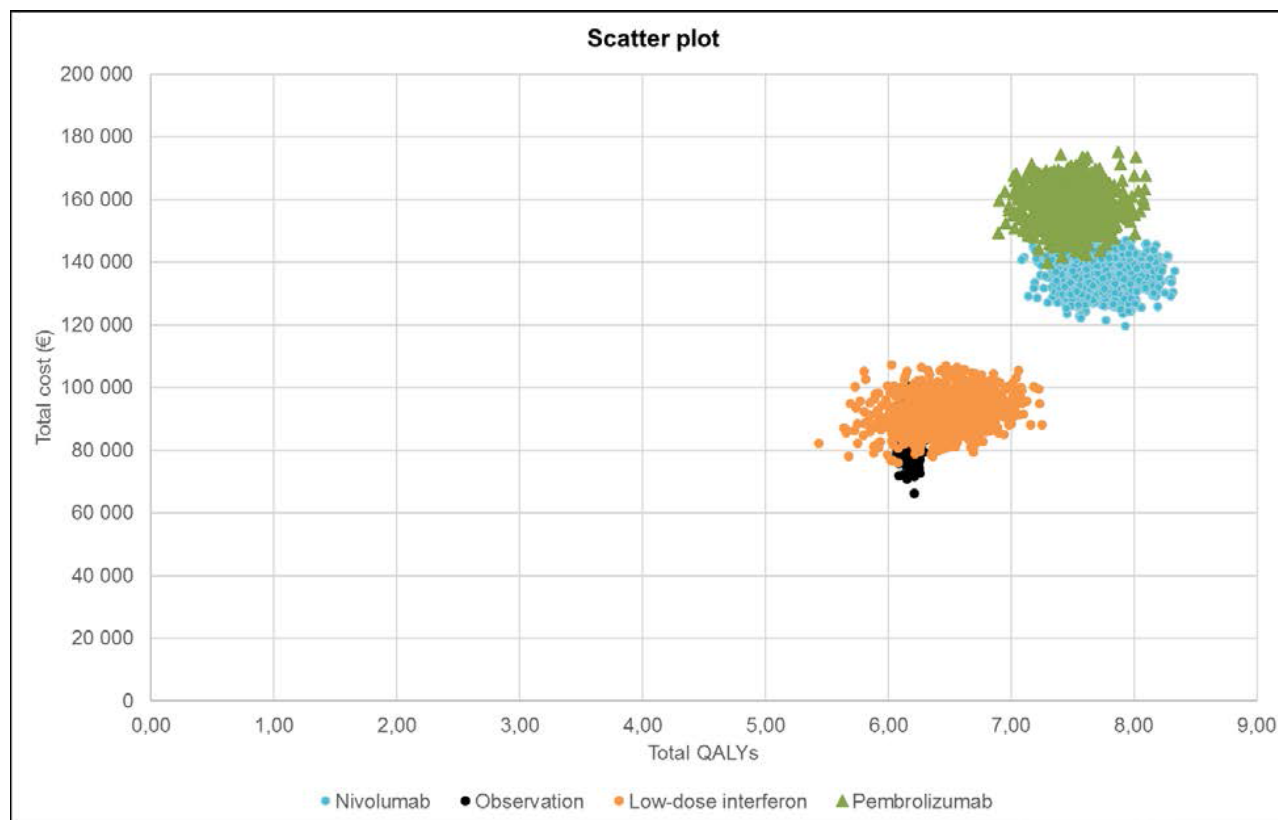
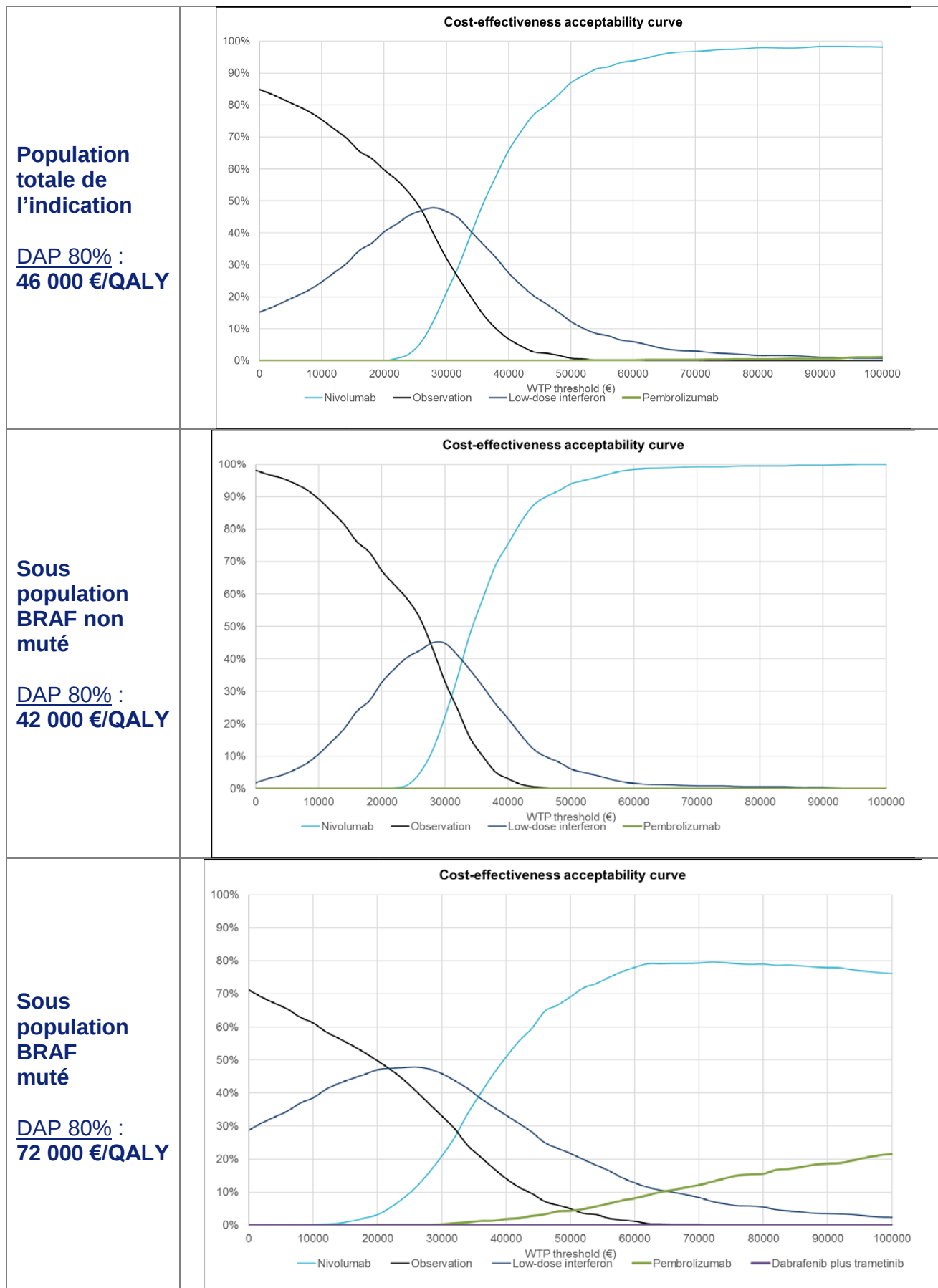


Figure 11. Courbes d'acceptabilité selon la population considérée



7.7.3 Discussion par l'industriel des résultats

Pour l'industriel, nivolumab, l'interféron faible dose et l'absence de traitement actif forment la frontière d'efficience. Le RDCR de nivolumab comparé à l'interféron faible dose est de 34 620 € par QALY gagné. La stratégie thérapeutique consistant à traiter les patients avec nivolumab atteint une probabilité de 80% de maximiser le bénéfice net à partir d'une disposition à payer de 46 000 €/QALY. Pour une disposition à payer de 53 000 €/QALY, nivolumab présente une probabilité de maximiser le bénéfice net supérieure à 90%.

Selon lui, les valeurs de RDCR pour nivolumab versus le comparateur sur la frontière d'efficience s'inscrivent à un niveau sensiblement moins élevé que celles observées dans des analyses économiques antérieures de nivolumab, évalué dans plusieurs types de tumeurs à un stade avancé (RDCR compris entre 80 000 €/QALY et 140 000 €/QALY environ). Plusieurs facteurs explicatifs sont proposés :

- L'analyse concerne un stade plus précoce de la maladie, où l'espérance de vie est supérieure à celle des stades avancés ou métastatiques : même en l'absence de traitement actif, le modèle produit 7,84 années de vie gagnées (6,18 QALY), valeur rarement observée dans les indications à un stade avancé/métastatique de la maladie.
- Le bénéfice de santé produit par nivolumab par rapport à l'interféron à dose faible s'élève à 1,30 QALY, alors qu'il est fréquent d'observer des gains de santé inférieurs à 1 QALY dans les stades avancés/métastatiques par rapport à des thérapies actives de référence.
- Le différentiel de coûts d'acquisition dans la présente analyse s'élève à environ 43 000 € pour nivolumab versus l'interféron à dose faible. Dans l'analyse antérieure de nivolumab dans le mélanome avancé (non résécable ou métastatique), le différentiel de coûts s'établissait à environ 74 000 € pour nivolumab versus la chimiothérapie de référence. La durée de traitement limitée à 12 mois et un prix de nivolumab inférieur expliquent les coûts d'acquisition plus faibles.

Les éléments de robustesse retenus par l'industriel pour l'analyse proposée sont :

- L'extrapolation de la survie fondée sur la validation de l'hypothèse des hasards proportionnels dans les comparaisons directes comme dans la plupart des comparaisons indirectes.
- Des données d'utilités collectées dans l'essai CheckMate 238, qui a recueilli des questionnaires EQ-5D disponibles chez plus de 97% des patients, avec l'application de la matrice de pondération française.
- L'utilisation d'une source principale pour les coûts issue d'une référence spécifique au traitement adjuvant du mélanome. La valorisation des événements indésirables et des désutilités dues aux événements indésirables a eu majoritairement comme source des références de la littérature utilisées dans des analyses économiques ayant fait l'objet d'avis d'efficience récents.

Selon l'industriel les limites principales de l'analyse sont :

- l'absence de données de SG pour nivolumab et pembrolizumab qui a nécessité de recourir à une technique de modélisation basée sur la SSR,
- la distribution des thérapies pour récurrence métastatique dans les essais cliniques comportant des traitements non utilisés en France
- le manque de robustesse des analyses sur les sous-populations du fait d'une absence de stratification des essais cliniques CheckMate 238 et Keynote 054 sur le statut mutationnel BRAF.

7.7.4 Analyse et conclusion de la HAS

Le scénario dans lequel le RDCR de nivolumab est le plus majoré (69 000 €/QALY, +99%) est le scénario dans lequel la survie globale de nivolumab est estimée équivalente à celle d'ipilimumab. Il s'agit d'une hypothèse conservatrice dans la mesure où une supériorité de nivolumab sur ipilimumab a été démontrée sur le critère de SSR dans CheckMate 238 mais qui ne peut pas être écartée compte tenu de l'absence de données de SG permettant de comparer les deux produits.

De façon générale, les analyses de sensibilité en scénarios sont relativement limitées comparativement à l'incertitude entourant l'analyse de référence.

L'ensemble des analyses en scénario n'a pas été conduit pour les sous-populations de patients en fonction du statut mutationnel BRAF, alors que celui-ci détermine les possibilités de prise en charge des patients, et donc les comparateurs pertinents pour le raisonnement en termes de frontière d'efficience.

Par ailleurs, concernant la comparaison entre les deux immunothérapies, compte tenu de l'absence de résultat d'efficacité relative significatif entre les deux produits, une analyse était attendue sur ce paramètre. L'estimation de la survie globale des thérapies arrivant de façon concomitante, dont les médianes ne sont pas observées, n'est pas non plus suffisamment explorée, pas plus que les prix de ces thérapies, qui sont pourtant attendus être modifiés suite à cette extension d'indication.

Concernant les éléments de robustesse retenus par l'industriel :

- L'extrapolation de la survie fondée sur la validation de l'hypothèse des hasards proportionnels dans les comparaisons directe n'est pas valide dans la présente analyse (en particulier elle n'est pas vérifiée pour le pembrolizumab). Le fait que cette hypothèse soit majoritairement retenue dans la plupart des comparaisons indirectes ne permet pas de valider sa pertinence dans le cas présent.
- De la même façon, la valorisation des événements indésirables en termes de désutilités, majoritairement fondée sur des références de la littérature utilisées dans des analyses économiques ayant fait l'objet d'avis d'efficience récents ne permet pas de valider la pertinence de ces sources dans le cas précis de la pathologie et du traitement étudiée.

► Conclusion

Compte-tenu des limites majeures établies sur la modélisation présentée (choix du modèle inadapté compte tenu des données de SG disponibles, non exploré et non justifié ; hypothèse de risque proportionnel non validée pour pembrolizumab), il n'est pas possible de valider l'évaluation de l'efficience déposée par l'industriel.

L'absence de données de survie globale pour les trois traitements dont l'arrivée est concomitante, associée à un modèle de survie partitionné, donne un poids considérable à l'estimation de la survie sans récurrence. Cette dernière est par ailleurs estimée via une méta-analyse en réseau dont les résultats sont à interpréter avec précaution.

Outre les limites relatives aux populations des différents essais mobilisés, l'effet relatif de pembrolizumab versus nivolumab n'est pas significatif et aucune analyse de sensibilité faisant varier le coût d'acquisition de pembrolizumab n'a été envisagée. Le positionnement relatif de ces deux produits ne peut donc donner lieu à aucune conclusion robuste.

Concernant l'association dabrafenib+trametinib, son positionnement relatif dans l'indication a été évaluée dans une analyse en sous-population exploratoire, sans que l'ensemble des analyses de sensibilité aient été réalisées, et en particulier une variation de prix de l'association n'a pas non plus été testée. Le positionnement relatif des produits dans cette partie de l'indication (environ 50% de l'indication totale) ne peut donc pas non plus aboutir à une conclusion robuste.

De plus, l'analyse de l'industriel prend en considération les traitements post-récurrences sans pour autant proposer une modélisation adaptée de séquences de traitement. Les hypothèses retenues sur la distribution des traitements ultérieurs (indépendantes du traitement adjuvant), la méthode d'estimation des durées de traitement et l'absence de prise en compte correcte de l'efficacité associée à ces traitements génère également de l'incertitude. La question des différentes lignes de traitement successives possibles est pourtant attendue être déterminante quant au choix de l'instauration, et de fait de l'efficience, d'un traitement adjuvant.

8. Annexe 7 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire

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

8.1 Objectif de l'analyse proposée

L'objectif de l'analyse présentée par l'industriel est d'évaluer l'impact budgétaire de l'introduction de nivolumab en traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou maladie métastatique, et ayant subi une résection complète, sur un horizon temporel de 3 ans (2019, 2020 et 2021).

Analyse HAS

Objectif cohérent avec la demande de remboursement.

8.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

► Perspective et horizon temporel

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

L'horizon temporel est de 3 ans, de 2019 à 2021.

Aucune actualisation n'est appliquée.

Analyse HAS

Les choix sont conformes à ce qui est attendu dans le cadre d'une analyse d'impact budgétaire.

► Population d'analyse et population cible

La population d'analyse correspond aux patients de l'indication, soit les patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.

La population cible annuelle est estimée à :

- 15 404 nouveaux cas de mélanome en France en 2017 (Jéhannin-Ligier 2017) ;
- 12,3% de stade III (1 895) et 14,9% de stades IV (2 295) (RIC_MEL s.d.);
- 100% et 10% de résection complète pour les stades III et IV respectivement (avis d'expert) ;

Soit 2 200 patients par an.

Un taux de croissance moyen annuel de 2,2% (INVS 2008) est appliqué à cette population pour aboutir à la population cible considérée dans l'AIB (Tableau 25).

Tableau 25 : Population cible de l'AIB. Source : rapport technique de l'industriel.

Nombre de cas de mélanomes de stades III-IV après résection complète sur la période 2019-2020	
2019	2 249
2020	2 298
2021	2 349

Analyse HAS

La population d'analyse correspond à la population de l'indication évaluée.
Le calcul de la population cible est détaillé et les sources précisées.

Il convient de noter qu'avant l'échange technique, l'industriel avait estimé la population cible à 2 664 patients en 2019 (2 288 stade III et 376 stade IV) à partir des données du réseau pour la Recherche et l'Investigation Clinique et Médicale sur le Mélanome (RIC-MEL, 2018). Ce réseau ayant constitué une cohorte de plus de 20 000 patients avec une quasi-exhaustivité des données pour les cas hospitalisés. Cette estimation initiale est supérieure de +18% à l'estimation finalement retenue.

► Scénarios comparés

L'inclusion ou non des comparateurs dans l'analyse a été définie à partir des recommandations de la Société Française de Dermatologie (Guillot B 2017) et les pratiques cliniques en France (Grangé F 2017) (Harries, et al. 2017)(RIC_MEL s.d.).

L'impact budgétaire correspond à la différence du coût total entre les deux scénarios suivants :

- Scénario « sans nivolumab » correspondant aux pratiques actuelles, sans les nouveaux traitements disponibles : la surveillance sans traitement adjuvant et les interférons (non pégylés) à faible dose.
- Scénario « avec nivolumab » en plus des traitements actuellement disponibles et utilisés, avec les autres traitements en cours de développement : surveillance sans traitement adjuvant, interférons à faible dose, pembrolizumab et l'association dabrafenib+trametinib.

Tableau 26 : Traitements pris en compte dans l'AIB. Source : rapport technique de l'industriel.

	Retenu dans l'évaluation		Utilisation en France	Justification
	Scénario « sans »	Scénario « avec »		
Absence de traitement actif	oui	oui	90% à 93%	Option majoritairement utilisée en pratique courante.
Interférons non pegylés à faible dose	oui	oui	7% à 10%	L'interféron alpha-2a (dose faible) sous la forme commerciale ROFERON® est la seule forme à faible dose disponible, prioritairement mentionné par les recommandations françaises. Néanmoins, il dispose d'une AMM restreinte aux mélanomes sans envahissement ganglionnaire.
Nivolumab	non	oui	NA	Stratégie évaluée.
Pembrolizumab	non	oui	NA	AMM européenne le 17 décembre 2018. RTU en date du 31 juillet 2018.
Dabrafenib+trametinib	non	oui	NA	AMM européenne le 29 août 2018. RTU en date du 31 juillet 2018.
Interféron pégylé	non retenu		<1%	Non recommandé et utilisation négligeable.
Ipilimumab	non retenu		Non	Comparateur commun des essais cliniques CheckMate 238 et CA184-029, AMM aux USA uniquement .

Analyse HAS

L'ensemble des traitements recommandés et utilisés en pratique courante est pris en compte dans l'AIB.

Le scénario « avec nivolumab » prend également en compte les traitements dont le développement est concomitant, ce qui correspond aux évolutions attendues dans l'indication évaluée. Les résultats de l'AIB sont présentés de telle sorte que l'impact budgétaire attribuable au nivolumab seul (en dehors de l'arrivée des autres traitements développés concomitamment) soit identifiable, conformément à l'objectif de l'AIB.

8.3 Méthode et hypothèses**► Description générale**

Le calcul de l'impact budgétaire repose sur l'estimation, pour les deux scénarios considérés, du coût total de prise en charge d'une cohorte incidente de patients en considérant le coût total de prise en charge et les parts de marchés de chaque traitement considéré dans chacun des scénarios.

Le coût total de prise en charge pour chacun des traitements considérés est estimé en additionnant :

- les postes de coûts directement liés au traitement (acquisition, administration, transport et gestion des événements indésirables), appliqués en fonction de la durée de chaque traitement ;

Traitement	Durée de traitement (mois)
Absence de traitement actif	NA
Interféron	13,47
Nivolumab	8,72
Pembrolizumab	8,58
Dabrafenib+trametinib	9,00

- les coûts du suivi de la pathologie, appliqués sur la durée moyenne passée en survie sans récurrence (SSR) tels qu'estimés dans le modèle d'efficience.

Tableau 27. Durée de traitement et durée moyenne de cycles en SSR. Source : rapport technique de l'industriel.

Traitement	Nombre moyen de cycles en SSR (mois)		
	année 1	année 2	année 3
Absence de traitement actif	8,24	5,53	4,07
Interféron	8,46	5,98	4,49
Nivolumab	9,52	8,15	6,71
Pembrolizumab	9,30	7,70	6,24
Dabrafenib+trametinib	10,58	8,92	6,08

Analyse HAS

La méthode permettant d'aboutir à la durée de traitement modélisée n'est pas suffisamment présentée. Compte tenu :

- i) de la part importante des coûts d'acquisition dans les coûts totaux (et par extension de la mesure des ressources consommées via la durée de traitement) et,
- ii) de l'écart entre la moyenne et la médiane de durée de traitement : dans l'essai CheckMate 238, la durée moyenne de traitement par nivolumab était de $8,96 \pm 3,73$ mois et la durée médiane de 11,5 mois [IC95 : 11,47 ; 11,53] ; près de 66% des patients ont été traités plus de 9 mois.

La durée de traitement aurait dû être d'avantage testée en analyse de sensibilité, d'autant plus qu'elle ne conditionne pas uniquement les coûts d'acquisition, mais aussi l'ensemble des postes de coûts liés au traitement administré (administration, transport, gestion des EI). La durée maximale testée, et uniquement pour nivolumab, ne permet pas d'atteindre la médiane de durée de traitement de l'essai CheckMate 238.

► Parts de marché

Scénario « sans nivolumab », correspondant à la pratique actuelle

La prise en charge et les parts de marché introduites sont fondées sur les observations de 2017 de la cohorte française RIC-MEL.

Tableau 28. Parts de marché annuelles appliquées dans le scénario « sans nivolumab ». Source : rapport technique de l'industriel.

	Observations 2017	2019	2020	2021
Absence de traitement actif	90%	90%	90%	90%
Interféron	10%	10%	10%	10%
Nivolumab	NA	NA	NA	NA
Pembrolizumab	NA	NA	NA	NA
Dabrafenib+trametinib	NA	NA	NA	NA

Scénario « avec nivolumab » et les nouveaux traitements en cours de développement dans l'indication disponibles

Tableau 29. Parts de marché annuelles appliquées dans le scénario « avec nivolumab ». Source : rapport technique de l'industriel.

	Observations 2017	2019	2020	2021
Absence de traitement actif	90%			
Interféron	10%			
Nivolumab	NA			
Pembrolizumab	NA			
Dabrafenib+trametinib	NA			

La répartition des parts de marché dans l'indication suite à l'introduction des nouvelles thérapeutiques repose sur les éléments suivants :

- L'association dabrafenib+trametinib est considérée administrée à la quasi-totalité des patients atteint d'un mélanome de stade III et porteur de la mutation BRAF (population de l'indication de l'association) compte tenu du bénéfice de survie globale démontré dans cette population ;
- Nivolumab est administré à 100% des patients avec un mélanome de stade IV compte tenu du fait qu'il est le seul traitement ayant obtenu une AMM dans cette partie de la population

[REDACTED] ;

- [REDACTED] ;

- L'interféron n'aurait dans ce contexte plus de place dans la stratégie thérapeutique ;

- [REDACTED] .

Analyse HAS

Les hypothèses permettant d'aboutir aux répartitions de parts de marché sont clairement exposées.

Néanmoins, lorsque les pourcentages présentés dans ces hypothèses sont appliqués à la population cible telle qu'elle est décrite par l'industriel (cf paragraphe population cible, avec 750 patients atteints d'un mélanome de stade III porteur de la mutation BRAF (Avis RTU Tafinlar Mekinist, (HAS 2018)), la répartition finale des traitements dans l'indication varie :

► Considérant une population cible de 2 200 patients,

- 1 900 avec un mélanome de stade III

→ dont 750 patients avec un mélanome porteur de la mutation BRAF

- 300 avec un mélanome de stade IV

► L'association dabrafenib+trametinib : XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
XX patients
avec un mélanome de stade III porteur de la mutation BRAF

► Nivolumab :

- 100% des patients avec un mélanome de stade IV : 300 patients (14% de l'ensemble de l'indication)

XX
XX

→

XX

► Pembrolizumab :

XX
XX

→

XX

► Absence de traitement actif :

→ Population restante considérant les hypothèses présentées ci-dessus :

XX

En appliquant la répartition de parts de marché ainsi calculée, conformément aux hypothèses présentées, l'impact budgétaire total par rapport à l'analyse de référence présentée.

8.4 Mesure et valorisation des coûts

Le coût total de chaque option thérapeutique correspond à la somme des coûts suivants :

- Coût d'acquisition des médicaments estimé à partir du coût unitaire et de la durée moyenne de traitement ;
- Coût d'administration, prenant en compte le coût des hospitalisations de jour et de transport (traitements IV : nivolumab et pembrolizumab), de l'administration sous-cutanée par un infirmier (interféron). Aucun coût spécifique n'a été appliqué pour les traitements oraux (association dabrafenib+trametinib).
- Coût des événements indésirables, prenant en compte le coût de transport.

L'ensemble de ces postes de coûts est appliqué sur la durée moyenne de traitement estimée pour chaque option thérapeutique.

- Coûts de suivi liés à la prise en charge de la pathologie issus de la publication de (Grangé F 2017). Ils comprennent les hospitalisations, consultations, diagnostics et actes médicaux, transports.

Ces coûts sont appliqués sur la durée moyenne de SSR estimée dans le modèle d'efficience (cf Tableau 27).

Tableau 30. Coût total par patient et par traitement. Source : rapport technique de l'industriel.

	Absence de traitement actif	Interféron	Nivolumab	Pembrolizumab	Dabrafenib +trametinib
Nombre moyen de cycles de traitement	NA	13,47 mois (176 doses)	8,7 mois (19 doses)	8,6 mois (12 doses)	9,0 mois (274 doses)
Coût d'acquisition	NA	3 895 €	45 576 €	66 739 €	160 881 €
Coûts d'administration	NA	791 €	7 335 €	4 813 €	0 €
(+ transport)		495 €	703 €	461 €	0 €
Coûts des EI	NA	2 046 €	283 €	228 €	882 €
(+ transport)		19 €	2 €	2 €	8 €
Nombre moyen de cycles de SSR	18,72	19,88	25,64	24,44	26,96
Année 1	8,24	8,46	9,52	9,3	10,58
Année 2	5,53	5,98	8,15	7,7	8,92
Année 3	4,07	4,49	6,71	6,24	6,08
Coûts de suivi mensuels	291,38 €				
Année 1	2 400,97 €	2 465,07 €	2 773,94 €	2 709,83 €	3 082,80 €
Année 2	1 611,33 €	1 742,45 €	2 374,75 €	2 243,63 €	2 599,11 €
Année 3	1 185,92 €	1 308,30 €	1 955,16 €	1 818,21 €	1 771,59 €
Total	5 198,22 €	12 761,82 €	61 002,84 €	79 014,67 €	169 224,50 €

Analyse HAS

La durée de traitement s'applique à l'ensemble des postes de coûts à l'exception des coûts de suivis, Or comme mentionné précédemment, elle pourrait être sous-estimée pour nivolumab et pembrolizumab.

Le choix de ne modéliser que le suivi relatif à la SSR est acceptable compte tenu de l'horizon temporel court de l'AIB et des incertitudes qui entourent le suivi et les traitements post récidives au moment de l'inscription de ces nouveaux traitements.

8.5 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

► Populations rejointes simulées par le modèle

Les effectifs de patients initiant un traitement pour chaque alternative thérapeutique considérée dans les deux scénarios de l'AIB sont obtenus en pondérant la population cible de l'indication (**Tableau 25**) par les parts de marché respectives à chaque traitement dans chacun des scénarios comparés (**Tableau 28** et **Tableau 29**).

Tableau 31. Population rejointe par traitement selon le scénario modélisé. Source : rapport technique de l'industriel.

	2019	2020	2021	Total
Scénario « sans nivolumab »				
Absence de traitement actif	2024	2068	2114	6206
Interféron	225	230	235	690
Nivolumab	NA	NA	NA	NA
Pembrolizumab	NA	NA	NA	NA
Dabrafenib+trametinib	NA	NA	NA	NA
Total	2249	2298	2349	6896
Scénario « avec nivolumab »				
Absence de traitement actif				
Interféron				
Nivolumab				
Pembrolizumab				
Dabrafenib+trametinib				
Total	2249	2298	2349	6896

► Coûts totaux par poste

Tableau 32. Coûts totaux – scénario « sans nivolumab ». Source : rapport technique de l'industriel.

Scénario sans nivolumab	Année 2019 €	Année 2020 €	Année 2021 €	Total €
Absence de traitements actifs				
Population rejointe	2 024	2 068	2 114	6 206
Acquisition	0	0	0	0
Administration	0	0	0	0
Transport	0	0	0	0
Suivi des patients	4 859 806	8 227 185	10 808 863	23 895 853
Événements indésirables	0	0	0	0
Total Absence de traitements actifs	4 859 806	8 227 185	10 808 863	23 895 853
Interféron faible dose				
Population rejointe	225	230	235	690
Acquisition	780 492	893 094	912 876	2 586 462
Administration	158 422	181 278	185 293	524 992
Transport	103 507	117 922	120 534	341 964
Suivi des patients	554 395	958 352	1 273 697	2 786 445
Événements indésirables	460 141	470 167	480 601	1 410 909
Total Interférons	2 056 958	2 620 812	2 973 002	7 650 772
Total scénario sans nivolumab	6 916 764	10 847 997	13 781 864	31 546 625

Tableau 33. Coûts totaux – scénario « avec nivolumab ». Source : rapport technique de l'industriel.

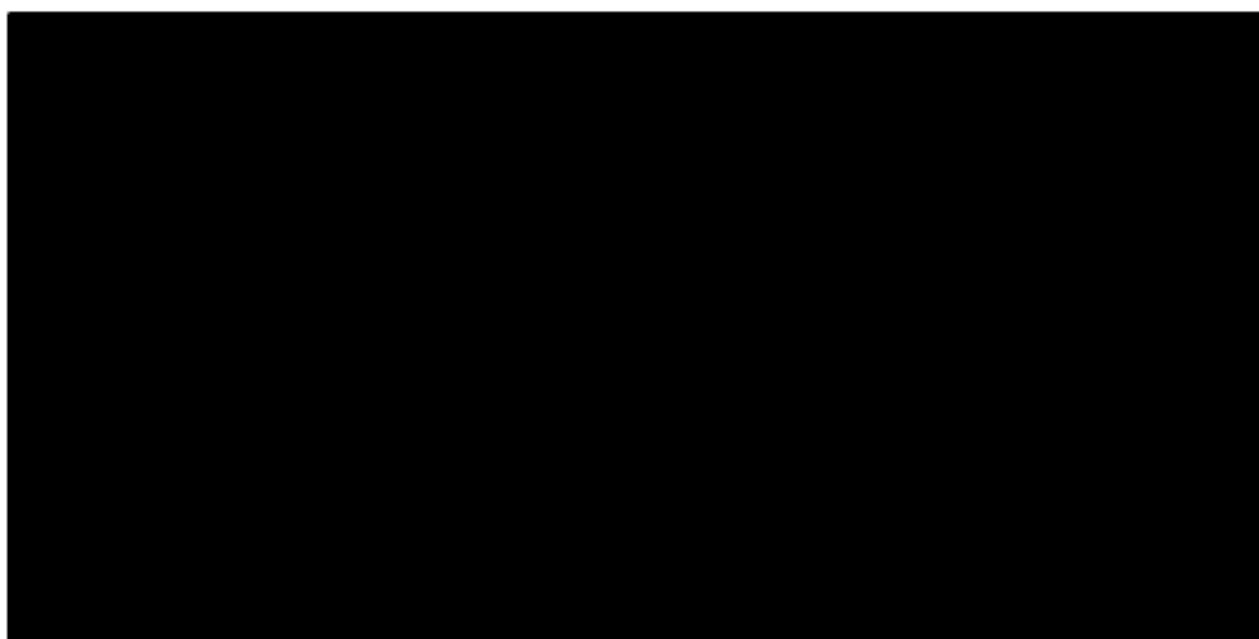


► **Impact budgétaire**

Tableau 34. Impact budgétaire. Source : rapport technique de l'industriel.

	Année 2019	Année 2020	Année 2021	Total
Total scénario « sans nivolumab »	6 916 764 €	10 847 997 €	13 781 864 €	31 546 625 €
Total scénario « avec nivolumab »	██████████	██████████	██████████	██████████
Résultats différentiels par an et cumulés sur 3 ans	██████████	██████████	██████████	██████████

Figure 12. Répartition de l'impact budgétaire en fonction des alternatives thérapeutiques considérées. Source : rapport technique de l'industriel.



Analyse HAS

Les résultats de l'AIB sont correctement présentés.

Les coûts d'acquisition des traitements sont le principal poste de dépenses : 94% de l'impact budgétaire total. L'impact budgétaire et la croissance importante des dépenses totales d'un scénario à l'autre (XXXXXXXX) s'expliquent par le passage des patients de l'indication, d'une absence de traitement actif à l'une des nouvelles thérapeutiques disponibles. De ce fait, les coûts d'acquisition et les coûts d'administration présentent une forte croissance d'un scénario à l'autre (XXXXXXXX XXXXXXXX).

La part de l'impact budgétaire attribuable à nivolumab est estimée à XXXXX %. Elle est respectivement de XXXXXXXX pour pembrolizumab et l'association dabrafenib+trametinb. Cet écart avec les parts de marchés (XXXXXXXX) s'explique majoritairement par les coûts d'acquisition des traitements.

Les résultats doivent être interprétés avec précaution considérant l'absence de prise en compte d'un traitement post-récidive, en particulier au stade métastatique. Si ce choix est acceptable compte tenu des incertitudes sur les parcours des patients après l'introduction d'un traitement actif adjuvant, l'estimation de l'impact budgétaire est susceptible de varier compte tenu du fait que les nouveaux traitements introduits au stade adjuvant sont également disponibles au stade métastatique. Ainsi des transferts de coûts d'acquisition pourraient être observés d'une indication à l'autre si aucun retraitement par une même classe thérapeutique (immunothérapie anti-PD1 ou thérapie ciblée anti-BRAF+/-anti-MEK) n'était observé/recommandé en pratique. A l'inverse, l'impact budgétaire total toutes indications confondues pourrait augmenter si ces retraitements étaient possibles.

8.6 Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

10 analyses de sensibilité ont été réalisées, elles sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 35. Analyses de sensibilité réalisées. Source : rapport technique de l'industriel.

Paramètre	Analyse de référence	Scénario	Variation de l'impact budgétaire total	Impact budgétaire attribuable à nivolumab	Part de nivolumab dans l'impact budgétaire total
Durée de traitement sous nivolumab	8,72 mois	10,46 mois (+20%)	■	■	■
		6,97 mois (-20%)	■	■	■
Part de marché de nivolumab	■	■	■	■	■
		■	■	■	■
Population cible	2019 : 2 249 2020 : 2 298 2021 : 2 349	2 474 ; 2 528 ; 2 584 (+10%)	■	■	■
		2 025 ; 2 069 ; 2 115 (-10%)	■	■	■
Prix de nivolumab	10,58 € TTC/mg	8,464 € TTC/mg (-20%)	■	■	■
		5,29 € TTC/mg (-50%)	■	■	■
Perte de reliquats de nivolumab	1,06%	Perte totale de reliquats (dose fixe de 240mg)	■	■	■
Coûts de suivi	291,38 €	-100 €/par an/patient (hypothèse de rapprochement d'une perspective AMO)	■	■	■

Analyse HAS

Si les différents paramètres relatifs au nivolumab sont explorés en analyses de sensibilité (durée de traitement, parts de marché, prix, perte de reliquats/dose administrée), ils auraient également pu être explorés pour les autres traitements arrivant de façon concomitante sur le marché (pembrolizumab, dabrafenib+trametinb) dans la mesure où ils sont tout aussi incertains.

Le paramètre testé impactant le plus l'impact budgétaire total est la taille de la population cible.

Concernant l'impact budgétaire attribuable à nivolumab seul, les paramètres testés présentant les plus fortes variations concernent les coûts d'acquisition (prix, durée de traitement) et les parts de marché de nivolumab. Concernant ce dernier paramètre, si une hausse de part de marché de nivolumab se traduit par une baisse l'impact budgétaire total du fait de la substitution avec les autres nouveaux traitements de l'indication, ce résultat est à interpréter avec précaution compte tenu que le prix définitif à l'issue des demandes d'extension d'indication concomitantes n'est pas encore fixé et que les parts de marché entre les différents traitements (et par extension les substitutions possibles) dans cette indication ne sont pas connues. Ce résultat serait par exemple tout à fait différent si nivolumab se substituait à l'absence de traitement actif uniquement.

9. Annexe 8 – Analyse critique de la méta-analyse en réseau (Rapport France)

9.1 Revue systématique de la littérature

Une revue systématique de la littérature a été mise en œuvre pour identifier les essais pertinents.

Des critères de sélection ont été définis *a priori* en termes de population, d'interventions, de critères d'évaluation, de design d'étude, de langue avec inclusion des résumés de conférence. Ont été recherchés, les essais contrôlés randomisés conduits dans la population de patients atteints de mélanome de stade III et IV.

Une analyse de faisabilité de la méta-analyse en réseau pour les critères considérés a été conduite en prenant en compte dans un premier temps les interventions suivantes :

- Nivolumab
- Pembrolizumab
- Association dabrafenib-trametinib
- IFN (poolés)
- Absence de traitement actif (placebo/observation)
- Tout traitement listé comme intervention éligible

Dans un second temps, l'analyse a été reproduite en se limitant aux stratégies thérapeutiques pertinentes pour l'analyse d'efficacité sur la population de l'indication (cf. justification de ce choix au chapitre 5.5 – les interventions comparées):

- Nivolumab
- IFN (faible dose)
- Pembrolizumab
- Absence de traitement actif (placebo/observation)

Ces mêmes stratégies thérapeutiques ont été sélectionnées pour l'analyse sur la sous-population BRAF non mutée alors que l'association dabrafenib + trametinib a été ajoutée pour l'analyse sur la sous-population BRAF mutée.

Trois bases de données ont été interrogées, la date de la dernière recherche est 28 septembre 2017, sans limitation de temps : Medline, Embase et Cochrane Central Register of Controlled Trials. Ont été également consultés les actes des congrès : American Society of Clinical Oncology, European Association of Dermato-Oncology, European Society of Medical Oncology, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, International Society for Quality of Life Research, Society for Melanoma Research et Society for Immunotherapy of Cancer.

La sélection des essais a été faite par deux évaluateurs avec intervention d'un 3^{ème} en cas de désaccord. Une première sélection a été faite sur la base des résumés, conduisant à l'analyse des articles pour déterminer leur pertinence au regard des critères PICOS¹. Au final, 33 études se rapportant à 20 essais contrôlés randomisés ont été incluses dans la base d'évidence globale (tous comparateurs).

Un diagramme des flux de la sélection des articles est rapporté. Les auteurs rapportent en annexe un résumé descriptif de chacun des essais inclus dans le réseau.

¹ PICOS : Population, Intervention, Comparateurs, critères de résultat (Outcomes), protocole de l'essai (Study design).

Analyse critique

La revue systématique répond aux recommandations méthodologiques en vigueur. Toutefois il est noté que la présentation générale de la démarche de revue de la littérature ne permet pas de savoir précisément quel est le flux propre aux études retenues en vue de la méta-analyse utilisée pour l'évaluation médico-économique soumise en France considérant les comparateurs in fine retenus.

9.2 Extraction et évaluation de la faisabilité

La qualité des essais retenus dans la base française a été étudiée avec l'outil développé par la collaboration Cochrane, sur six domaines : génération de la séquence de randomisation, non prévisibilité de la randomisation, aveugle des participants, du personnel et des personnes mesurant les critères de jugement, données incomplètes, report des critères de résultat, autres sources de biais. La qualité des essais était considérée comme généralement bonne (faible risque de biais).

La faisabilité du réseau a été examinée sur les critères d'évidence base, les caractéristiques des essais, les caractéristiques des traitements, des patients et des résultats reportés. Les interférons ont été considérés de façon agrégée comme un seul et même nœud dans l'analyse principale. Cela a conduit à exclure 3 essais comparant 2 régimes d'interférons. Par ailleurs, 4 essais portant sur des populations considérées comme non suffisamment comparables ont été exclus (2 sur le mélanome muqueux et 2 sur les patients au stade 1 de la maladie).

Les sources d'hétérogénéité, c'est-à-dire la distribution dans les différents essais des facteurs susceptibles de modifier l'effet traitement entre les essais, sont discutés au moment de l'évaluation de la faisabilité du réseau.

- Caractéristiques des essais : peu d'essais en double aveugle, score ECOG 0-1 dans la plupart des études, aucun pré-traitement par chimiothérapie ou immunothérapie, durée du traitement entre 4 et 24 mois.
- Caractéristiques du traitement : il est fait l'hypothèse d'absence d'impact entre placebo et l'observation, le choix d'agréger ou non les régimes d'INF en un seul comparateur est testé,
- Caractéristiques des patients : elles sont considérées comme bien équilibrées dans les essais sur l'âge, le score ECOG, l'origine ethnique. En revanche, le stade de la maladie est considéré comme hétérogène parmi les essais (une analyse sur le sous-groupe des stades III/IV est proposée) et les études n'incluant pas de stade III ou IV sont exclues. Le statut BRAF est également un facteur susceptible d'impacter les résultats, il est mentionné seulement pour l'essai CheckMate 238.

Le réseau final, portant sur les comparateurs retenus dans l'analyse de référence intègre 6 essais, considérés sur le plan clinique et statistique comme suffisamment semblables pour pouvoir être analysés de manière groupée dans une méta-analyse.

Les critères analysés sont :

- Survie sans récurrence (SSR)
- Survie sans métastase à distance (SSMD)
- Survie globale (SG)
- Survenue d'événements indésirables de grades 3-4
- Sorties d'étude
- Sorties d'étude pour événements indésirables.

Analyse critique

La démarche d'analyse de la qualité et de la faisabilité est correctement décrite. Il est toutefois à noter que la plupart des essais n'étaient pas réalisés en aveugle (18/20).

Les auteurs ont proposé des analyses de sensibilité pour prendre en compte certaines sources d'hétérogénéité identifiées entre les essais, mais toutes les sources n'ont pas pu l'être. Le fait que les essais soient conduits en ouvert ou l'hypothèse de considérer comme similaire le fait de recevoir ou non un placebo pourrait avoir un impact sur les résultats.

Les choix d'exclusions sont justifiés et des analyses de sensibilité sont proposées pour estimer l'impact de pooler les INF ou de la non restriction aux stades III et IV.

Les essais retenus dans la MAR intègrent un traitement non retenu dans l'évaluation de l'efficacité (ipilimumab), traitement nécessaire pour relier nivolumab au réseau. Il est à noter qu'une méta-analyse plus large incluant d'autres traitements (autres chimiothérapies) est également présentée dans un rapport en annexe.

Les critères analysés ne sont pas tous pertinents pour l'évaluation de l'efficacité qui a été conduite. La méta-analyse étant utilisée seulement pour documenter les critères de survie sans progression et de survie globale.

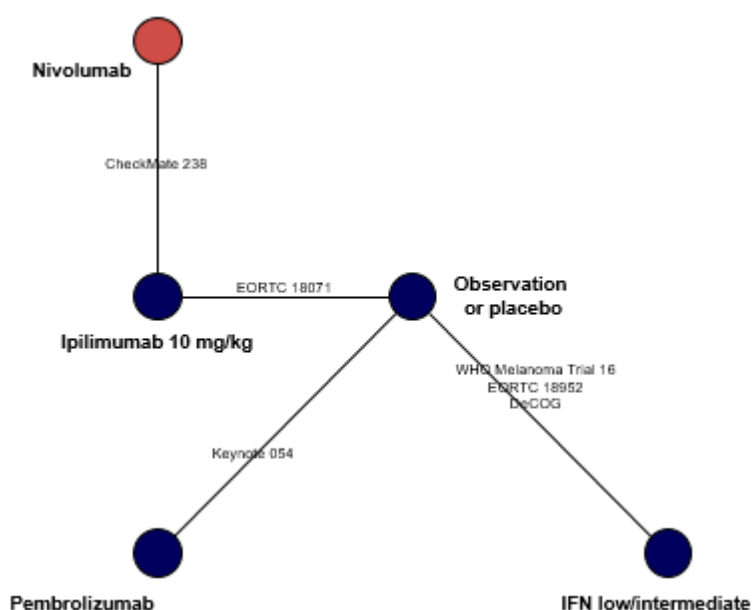
9.3 Constitution du réseau

9.3.1 Les réseaux

Le réseau, sur lequel repose l'analyse de référence, intègre 5 stratégies (cf. figure ci-dessous) et il est constitué de 6 essais dont 3 comparant l'interféron à faible dose à l'absence de traitement (placebo ou observation).

Les réseaux utilisés pour mesurer les effets relatifs des traitements sur la SSR :

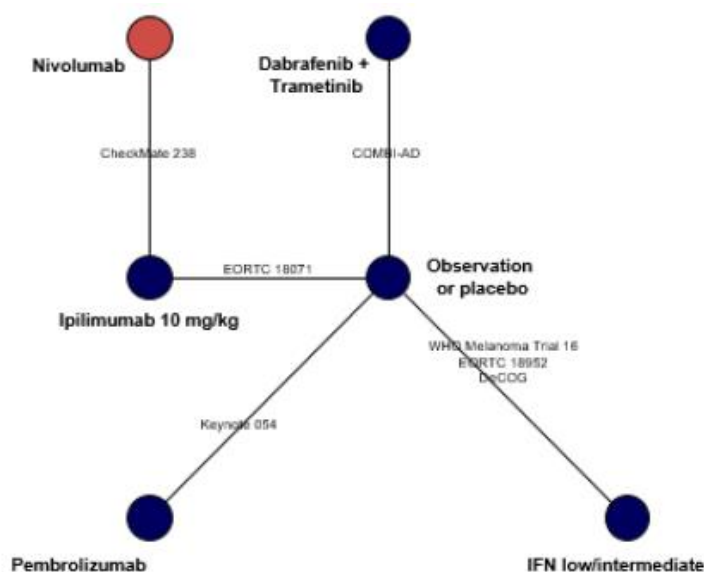
Figure. Réseau de la méta-analyse en analyse principale



Le réseau correspondant à l'estimation de la survie globale, n'intègre que les 3 essais portant sur les interférons et l'essai comparant ipilimumab au placebo. Aucun des 2 essais portant sur les immunothérapies n'a permis d'avoir des données de survie globale.

Par ailleurs, des réseaux ont été constitués afin de produire des données pour les analyses en sous-population portant sur la présence de la mutation BRAF. Pour la population non mutée, le réseau et les données disponibles sont identiques. En revanche, pour la sous-population avec mutation BRAF, le réseau inclut un autre comparateur.

Figure. Réseau SSR dans la sous-population avec mutation BRAF



Analyse critique

Le réseau est pauvre ; seule une comparaison deux-à-deux repose sur plusieurs essais et aucune comparaison directe ne permet de comparer nivolumab aux comparateurs inclus dans l'analyse de l'efficacité.

9.3.2 Analyse de leur cohérence

L'analyse de la cohérence nécessitant des boucles fermées, n'a pas pu être réalisée.

Analyse critique

Aucune analyse de la cohérence n'est proposée. Si le réseau est limité, il aurait été intéressant de discuter la cohérence des résultats des 3 essais portant sur les INF.

9.4 Méthode et analyse

Une méta-analyse bayésienne a été conduite pour comparer de manière indirecte les effets des traitements des interventions du réseau.

Une analyse complémentaire des HR en fonction du temps, à l'aide de la technique des polynômes fractionnaires, a été conduite pour estimer l'efficacité comparative au cas où l'hypothèse des risques proportionnels ne serait pas valide.

9.4.1 Approche fondée sur des HR constants

Cette approche estime les effets en termes de survie globale et de survie sans récurrence à partir des HRs rapportés dans les essais sélectionnés. Elle se fonde sur l'hypothèse des risques proportionnels, qui doit donc être vérifiée avant sa mise en œuvre.

Pour cette méta-analyse, un modèle de régression à effet fixe et un modèle de régression avec contraste fondé sur une vraisemblance normale pour le log HR de chaque essai du réseau a été considéré. Les distributions *a priori* des paramètres ont été choisies non informatives, avec une moyenne de 0 et une variance de 10 000.

Pour les variables binaires, telles que la survenue d'événements indésirables de grade 3-4, les sorties d'étude et les sorties d'étude pour événement indésirable, la méta-analyse en réseau a été conduite en se basant sur la proportion de patients subissant l'événement d'intérêt, à l'aide d'un modèle de régression avec vraisemblance binomiale et lien logit.

Les effets relatifs des traitements sont exprimés en odds ratios (OR) pour les critères de tolérance ou en HR (SSR, SSMD, SG) avec des intervalles de crédibilité à 95%, qui reflètent une probabilité de 95% que l'estimation soit à l'intérieur de l'intervalle spécifié. Ces intervalles de crédibilité sont le miroir des intervalles de confiance dans un cadre fréquentiste.

Un modèle à effet aléatoire a été testé en analyse de sensibilité.

9.4.2 Approche fondée sur des HR dépendant du temps

Cette approche utilise un effet traitement multidimensionnel (cf Jansen *et al.*²) plutôt que la synthèse de HR supposés constants. Elle est construite à partir des courbes de Kaplan-Meier et ne repose pas sur l'hypothèse des risques proportionnels (HR dépendant du temps, selon une fonction paramétrique à définir).

Les courbes de Kaplan-Meier ont été scannées. Pour chaque intervalle de temps (1 mois, 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois, 30 mois et 36 mois), le nombre de sujets à risque au début de l'intervalle et le nombre d'événements (décès ou progression) étaient calculés.

Les fonctions de risque des traitements d'un essai sont ensuite modélisées en considérant que les temps de survie suivent un polynôme fractionnaire du 2nd ordre (extension des fonctions connues de type Weibull autorisant une plus large gamme de formes pour la fonction de risque).

Le traitement de référence retenu est le placebo.

Pour cette méta-analyse, un modèle à effet fixe a été retenu. Le critère DIC (deviance information criterion) a été utilisé pour choisir le modèle qui permet le mieux d'ajuster les données de survie.

9.4.3 Sélection du modèle retenu pour l'analyse de référence

Les résultats de l'approche fondée sur les HR dépendants du temps montrent que les effets relatifs des traitements ne changent pas de manière significative au cours du temps : les intervalles de crédibilité pour chaque intervention peuvent contenir une ligne horizontale, ce qui indique que l'hypothèse des HR constants est acceptable.

Le modèle retenu dans l'analyse de référence est un modèle à effet fixe, reposant sur l'hypothèse des HR constants dans le temps.

Analyse critique

Les différentes approches utilisées (modèle d'estimation à partir des HR des essais sous l'hypothèse des risques proportionnels et modèle d'estimation de HR non constant à partir des courbes de Kaplan-Meier) sont clairement présentées.

Les résultats des modèles à HR dépendant du temps sont importants car ils fondent le choix méthodologique d'un HR constant dans le temps en analyse de référence. Si les résultats sont en faveur d'un HR constant sur la durée pour la SG, la conclusion est moins flagrante concernant la SSR. Notamment, les HR estimés au premier mois sont différents de ceux qui suivent.

9.5 Résultats de la méta-analyse sur la SG et la SSR

9.5.1 Résultats par l'approche fondée sur les HR constants dans la population totale

Les résultats présentés sont ceux obtenus avec le modèle à effets fixes avec une hypothèse de HR non dépendants du temps pour toutes les interventions.

► Résultats sur la survie sans récurrence

Les HR de la SSR par rapport à l'ensemble des comparateurs sont en faveur de nivolumab. Cette différence est statistiquement significative par rapport à l'ensemble des comparateurs au seuil de 0,05.

² Jansen JP. Network meta-analysis of survival data with fractional polynomials. BMC Med Res Methodol. 2011;11:61

Tableau. Résultats de la méta-analyse sur le critère de survie sans récurrence

Observation or placebo	2.00 (1.53, 2.58)	1.75 (1.40, 2.19)	1.32 (1.11, 1.56)	1.11 (0.97, 1.28)
0.50 (0.39, 0.65)	Nivolumab	0.88 (0.62, 1.24)	0.66 (0.54, 0.81)	0.55 (0.41, 0.75)
0.57 (0.46, 0.71)	1.14 (0.81, 1.61)	Pembrolizumab	0.75 (0.57, 0.99)	0.63 (0.48, 0.83)
0.76 (0.64, 0.90)	1.52 (1.24, 1.84)	1.33 (1.01, 1.76)	Ipilimumab 10mg/kg	0.84 (0.68, 1.05)
0.90 (0.78, 1.04)	1.80 (1.33, 2.42)	1.58 (1.21, 2.06)	1.19 (0.95, 1.47)	IFN low/intermediate

Note: Each cell represents the comparison (hazard ratio and 95% CrI) of the row treatment versus the column treatment. All bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level.

► Résultats sur la survie globale

Les HR de la SG par rapport à l'ensemble des comparateurs sont en faveur d'ipilimumab. Nivolumab et pembrolizumab ne sont pas connectés au réseau.

Tableau. Résultats de la méta-analyse sur le critère de survie globale

Observation or placebo	1.39 (1.13, 1.71)	1.11 (0.95, 1.29)
0.72 (0.59, 0.89)	Ipilimumab 10mg/kg	0.80 (0.62, 1.03)
0.90 (0.78, 1.06)	1.26 (0.97, 1.62)	IFN low/intermediate

9.5.2 Résultats de la méta-analyse dans les sous-populations

► Résultats sur la SG dans l'analyse en sous-population BRAF non muté

Observation or placebo	1.39 (1.13, 1.71)	1.11 (0.95, 1.29)
0.72 (0.59, 0.88)	Ipilimumab 10mg/kg	0.80 (0.62, 1.02)
0.90 (0.78, 1.06)	1.26 (0.98, 1.62)	IFN low/intermediate

► Résultats sur la SSR dans l'analyse en sous-population BRAF non-muté

Observation or placebo	2.17 (1.53, 3.03)	1.64 (1.21, 2.22)	1.32 (1.12, 1.55)	1.11 (0.96, 1.28)
0.46 (0.33, 0.65)	Nivolumab	0.76 (0.48, 1.19)	0.61 (0.45, 0.82)	0.51 (0.36, 0.74)
0.61 (0.45, 0.83)	1.32 (0.84, 2.07)	Pembrolizumab	0.80 (0.57, 1.13)	0.68 (0.48, 0.94)
0.76 (0.64, 0.89)	1.64 (1.21, 2.22)	1.25 (0.88, 1.76)	Ipilimumab 10mg/kg	0.84 (0.68, 1.05)
0.90 (0.78, 1.04)	1.95 (1.34, 2.82)	1.48 (1.07, 2.07)	1.19 (0.95, 1.47)	IFN low/intermediate

Note: Each cell represents the comparison (hazard ratio and 95% CrI) of the row treatment versus the column treatment. All bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level.

► Résultats sur la SG dans l'analyse en sous-population BRAF muté incluant dabrafenib-trametinib

Observation or placebo	1.80 (1.28, 2.54)	1.79 (1.30, 2.44)	2.13 (1.74, 2.59)	1.32 (1.12, 1.55)	1.11 (0.96, 1.28)
0.56 (0.39, 0.78)	Nivolumab	0.99 (0.63, 1.58)	1.18 (0.79, 1.75)	0.73 (0.54, 0.99)	0.61 (0.43, 0.89)
0.56 (0.41, 0.77)	1.01 (0.63, 1.60)	Pembrolizumab	1.19 (0.82, 1.74)	0.74 (0.52, 1.05)	0.62 (0.44, 0.87)
0.47 (0.39, 0.57)	0.84 (0.57, 1.27)	0.84 (0.57, 1.22)	Dabrafenib + Trametinib	0.62 (0.48, 0.80)	0.52 (0.41, 0.66)
0.76 (0.64, 0.90)	1.37 (1.01, 1.85)	1.36 (0.95, 1.93)	1.62 (1.25, 2.09)	Ipilimumab 10mg/kg	0.84 (0.68, 1.05)
0.90 (0.78, 1.04)	1.63 (1.12, 2.34)	1.61 (1.15, 2.26)	1.92 (1.51, 2.46)	1.19 (0.95, 1.47)	IFN low/intermediate

► Résultats sur la SG dans l'analyse en sous-population BRAF muté incluant dabrafenib-trametinib

Observation or placebo	1.75 (1.29, 2.41)	1.39 (1.12, 1.71)	1.11 (0.95, 1.29)
0.57 (0.42, 0.78)	Dabrafenib + Trametinib	0.79 (0.54, 1.15)	0.63 (0.44, 0.89)
0.72 (0.58, 0.89)	1.26 (0.87, 1.85)	Ipilimumab 10mg/kg	0.80 (0.61, 1.03)
0.90 (0.78, 1.05)	1.58 (1.12, 2.26)	1.26 (0.97, 1.63)	IFN low/intermediate

9.5.3 Résultats par l'approche fondée sur les HR dépendant du temps

Les résultats présentés sont ceux obtenus avec le modèle à effets fixes utilisant la technique des polynômes fractionnaires de 2^e ordre avec un modèle paramétrique Weibull.

Tableau. Résultats sur le critère de SSR

Treatment comparison	Time-varying HR (95% CrI)								
	1 months	3 months	6 months	9 months	12 months	18 months	24 months	30 months	36 months
Nivolumab vs. Observation or placebo	0.32 (0.13, 0.81)	0.51 (0.35, 0.74)	0.55 (0.40, 0.75)	0.55 (0.40, 0.74)	0.53 (0.38, 0.75)	0.51 (0.33, 0.79)	0.48 (0.28, 0.84)	0.46 (0.24, 0.90)	0.44 (0.21, 0.95)
Nivolumab vs. Ipilimumab 10mg/kg	0.56 (0.25, 1.20)	0.71 (0.53, 0.95)	0.71 (0.57, 0.92)	0.69 (0.55, 0.88)	0.67 (0.51, 0.87)	0.62 (0.43, 0.91)	0.59 (0.36, 0.97)	0.56 (0.31, 1.03)	0.54 (0.27, 1.10)
Nivolumab vs. IFN	0.88 (0.33, 2.33)	0.71 (0.49, 1.05)	0.64 (0.47, 0.89)	0.61 (0.44, 0.84)	0.59 (0.42, 0.83)	0.56 (0.37, 0.89)	0.55 (0.32, 0.96)	0.53 (0.28, 1.05)	0.52 (0.25, 1.14)

Tableau. Résultats de la méta-analyse sur le critère de survie globale

Treatment comparison	Time-varying HR (95% CrI)								
	1 months	3 months	6 months	9 months	12 months	18 months	24 months	30 months	36 months
Ipilimumab 10mg/kg vs. Observation or placebo	0.74 (0.60, 0.91)	0.74 (0.60, 0.91)	0.74 (0.60, 0.91)	0.74 (0.60, 0.91)	0.74 (0.60, 0.91)	0.74 (0.60, 0.91)	0.74 (0.60, 0.91)	0.74 (0.60, 0.91)	0.74 (0.60, 0.91)
IFN vs. Observation or placebo	0.89 (0.83, 0.96)	0.89 (0.83, 0.96)	0.89 (0.83, 0.96)	0.89 (0.83, 0.96)	0.89 (0.83, 0.96)	0.89 (0.83, 0.96)	0.89 (0.83, 0.96)	0.89 (0.83, 0.96)	0.89 (0.83, 0.96)

9.5.1 Analyses de sensibilité

Trois analyses de sensibilité ont été conduites, testant :

- L'impact d'avoir poolé les INF : les HR vs les différents type d'INF varie entre 0,56 [0,42 ; 0,75] et 0,59 [0,44 ; 0,80].
- L'impact de ne prendre que les patients BRAF non muté dans l'essai CheckMate 238, ce choix est plus favorable à nivolumab.
- L'impact de l'inclusion de patients de stade II a été testé, les résultats pour la SSR ne sont pas modifiés.
- L'impact du choix d'un modèle à effets fixes par rapport à un modèle aléatoire est très faible sur la SSR et donne des résultats proches mais non significatifs pour la comparaison placebo vs INF pour la SG.
- Le choix du traitement de référence (placebo ou nivolumab) pour la SSR.

Analyse critique

Les résultats de la méta-analyse devront être considérés avec précaution sachant que les études incluses présentent des différences quant aux caractéristiques des patients inclus et aux caractéristiques méthodologiques des essais.

Le faible nombre d'essais ne permet pas de gérer l'hétérogénéité entre les essais et d'analyser la cohérence du réseau.

Les résultats des analyses de sensibilité sont rapportés, mais ne fondent aucune conclusion claire en termes d'incertitude de la méta-analyse produite pour l'analyse de référence et des résultats qui en découlent.

10. Annexe 6 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

A la suite du projet d'avis validé le 19/03/2019 l'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le 16/04/2019.

Analyse d'efficience

SYNTHESE DES MODIFICATIONS ATTENDUES

Les demandes de modification de l'analyse de référence (AR) sont résumées dans le Tableau 36 ci-dessous. Le ou les numéro(s) de la ou des question(s) posée(s) correspondante(s) sont reportés dans la colonne de droite.

Tableau 36. Résumé des demandes de modifications de l'AR

AR actuelle	AR recommandée	Question
Comparateurs retenus : surveillance active et interféron	Prise en compte des traitements en cours de développement pour lesquels les données cliniques et un prix facial de commercialisation sont disponibles (pembrolizumab et dabrafenib+trametinib), en cohérence avec la (sous-) population d'analyse retenue	Q5
Plusieurs interférons poolés	Seul l'interféron recommandé (faible dose)	Q6
Choix du modèle : survie partitionnée	A justifier ou à adapter	Q7
MAR avec nivolumab comme traitement de référence	MAR avec placebo/observation comme traitement de référence	Q14
Extrapolation des courbes de KM de SSR pour nivolumab et placebo à partir des essais CheckMate 238 et CA 184 029	Extrapolation de la courbe de KM de SSR du bras placebo de l'essai CA 184 029 uniquement	Q17
Modélisation des EI : pas de prise en compte de la durée	Sauf justification, ajustement sur la durée	Q22
Utilité spécifique à nivolumab pour l'état de santé SSR	Utilité associée à l'état de santé identique pour tous les traitements (avec prise en compte des désutilités liées aux EI de façon distincte pour chaque traitement)	Q25

CHOIX STRUCTURANTS DE L’EVALUATION

Horizon temporel

1. Compte tenu de l’incertitude sur l’extrapolation de la SG, une analyse de sensibilité à 10 ans est attendue.

Population d’analyse

2. **Pouvez-vous proposer des analyses en sous population complétées de toutes les analyses de sensibilité selon la présence ou non de la mutation BRAF ? Il est attendu, en fonction de la sous-population considérée (BRAF muté ou non muté) et des données disponibles, que les comparateurs pertinents soient inclus.**

Population simulée

3. Pouvez-vous présenter les caractéristiques des patients de l’étude CA 184 029 de façon détaillée comme celles de l’essai CheckMate 238 (cf. tableau 1 p.23 du rapport technique) et discuter la comparabilité des populations des deux essais ?

Explication : Il est mentionné à deux reprises dans le rapport que les résultats sur l’ipilimumab suggèrent la comparabilité de ces deux études, or les différences observées sur les médianes de survie présentée ne tendent pas à le confirmer.

4. Pouvez-vous préciser les caractéristiques de la population simulée dans le modèle en identifiant la source pour chacune d’elles (Essai CheckMate 238 ou issue de l’ajustement proposé entre les caractéristiques de l’étude CA 184 029 et CA 238) et les données permettant de valider leur cohérence avec la population de patients à traiter en France.

Explication : Il est attendu que les données observationnelles mentionnées dans le rapport technique (MELBASE, RIC-MEL 2018, Grangé, 2017 ou Harries 2017) soient utilisées pour documenter toutes les caractéristiques des patients français par rapport aux données utilisées dans le modèle et non la seule répartition entre les stades de la maladie par rapport à l’essai CheckMate 238.

Comparateurs

5. **Pouvez-vous prendre en compte les traitements en cours de développement dans la mesure où des données cliniques et un prix facial de commercialisation sont disponibles (pembrolizumab et dabrafenib+trametinib), en cohérence avec la (sous-population d’analyse retenue ?**
6. **Pouvez-vous discuter davantage le choix du comparateur multiple INF ? Sauf justification, il est attendu une analyse prenant en compte seulement l’INF faible dose, ou à minima en scénario.**

Explication : Seule la faible dose est mentionnée dans les recommandations de la SFD, et cela n’est pas cohérent avec les distributions prise en compte dans la modélisation actuelle (75% des patients avec INF à dose élevée) qui ont été choisies à partir d’une seule étude.

CHOIX DE MODELISATION

Structure du modèle

7. Pouvez-vous justifier le choix d'un modèle de survie partitionné compte tenu de l'absence de données de SG observée pour le nivolumab dans cette indication ? Il est attendu que ce choix soit discuté par rapport à celui d'un modèle de Markov compte tenu : des données nécessaires et disponibles pour chaque modélisation, de l'histoire naturelle de la pathologie et de sa prise en charge incluant la possibilité de récurrences de types distincts (et les traitements qui s'y rapportent).

Explication: Le fait qu'un modèle ait déjà été utilisé dans les précédentes évaluations du produit n'est pas un argument suffisant pour justifier son utilisation dans les différentes indications successives évaluées.

Le choix d'un modèle de survie partitionnée est à justifier pour modéliser l'introduction d'un traitement adjuvant dans le mélanome compte tenu de l'impact attendu :

- *en terme de survie globale (à ce jour, il n'y a pas de donnée de survie globale pour nivolumab donc toutes les courbes de survie sont dérivées de la SSR),*
- *en termes de récurrence (locorégionale ou métastatique) et les possibilités de traitement ultérieurs disponibles.*

Arrêts de traitement

8. Pouvez-vous préciser davantage comment sont modélisés les arrêts de traitement pour nivolumab :
- en indiquant si les courbes TTD de l'essai CheckMate 208 sont bien utilisées et si oui comment (avec ou sans extrapolation) ?
 - en expliquant l'intervalle de confiance à 14,5 mois (nombre de patients ayant un traitement >12 mois) ?
9. Concernant les arrêts de traitement modélisés pour les comparateurs, pouvez-vous détailler le calcul de la décroissance proportionnelle appliquée sur la durée du traitement ?

Traitements post-récurrence

10. Concernant les choix et les hypothèses retenus pour modéliser les récurrences, pouvez-vous :
- fournir des données françaises qui permettraient de valider le pourcentage de patients traités après une récurrence locorégionale (1/3 traités par chirurgie (33,3%) et/ou 9,5% par radiothérapie) ou distale (100% dont 21,3% qui ont également bénéficié d'une chirurgie et 11,5% d'une radiothérapie)?
 - discuter l'indépendance supposée entre le type de récurrence et le traitement adjuvant reçu ?
 - préciser les hypothèses retenues concernant les effets des traitements administrés post-récurrences sur la survie et les événements indésirables?
 - tester en analyse de sensibilité l'absence de retraitement par la même classe thérapeutique (immunothérapie, thérapie ciblée) après une récurrence sous traitement adjuvant ainsi qu'un scénario extrême sans prise en compte des traitements ultérieurs ?
11. Dans le modèle Excel (onglet paramètres lignes 51 à 76), des HR, non évoqués, dans le rapport technique, associés aux traitements post-récurrences sont présentés. **Pouvez-vous préciser les sources et la façon dont ils sont utilisés ?**

Hazard ratios				
Post-distant: HR (OS) vem+cob vs vem	Yes	Yes	Lognormal	0,700
Post-distant: HR (OS) dab + tram vs dab	Yes	Yes	Lognormal	0,710
Post-distant: HR (OS) pem vs ipi	Yes	Yes	Lognormal	0,790
Post-distant: HR (OS) ipi vs dacarbazine	Yes	Yes	Lognormal	0,640
Post-distant: HR (OS) vem vs dacarbazine	Yes	Yes	Lognormal	0,760

12. Dans le modèle Excel, des taux de décès selon la survenue de récurrence sont présentés dans l'onglet paramètres (cf. tableau ci-dessous). **Pouvez-vous préciser comment ils s'appliquent ?**

Efficacy				
Proportion of patients who have local/regional recurrence	Yes	Yes	Dirichlet	41,67%
Proportion of patients who have distant recurrence from				56,94%
Proportion of patients who die from recurrence-free				1,39%
Proportion of patients with BRAF V600 positive mutation	Yes	Yes	Beta	48,1%
Proportion of patients who only have local/regional recurrence	Yes	Yes	Beta	27,3%
Proportion of local/regional recurrence patients who are	Yes	Yes	Beta	86,5%
Long term survival - proportion of patients who have recurrence	Yes	Yes	Beta	86,9%
Long term survival - proportion of patients who die from	Yes	Yes	Beta	13,1%

Données sources

13. Pouvez-vous discuter la robustesse des données issues de l'étude de suivi à 24 mois par rapport à celles issues de l'analyse principale (nombre de sujets à risques, queue de distribution des courbes, etc.) ?

14. Concernant la méta-analyse, il est attendu que :

- le traitement de référence soit le placebo/observation considérant son positionnement dans le réseau et l'utilisation des résultats de la MAR dans le modèle d'efficience ;
- soient davantage explicités les tests effectués pour valider l'hypothèse des risques proportionnels pour l'ensemble des comparateurs ;
- soit présenté ce qui a été mis en œuvre pour tester l'hétérogénéité des essais en dehors des analyses de sensibilité proposées.

15. Concernant le modèle prédictif de la SG, pouvez-vous :

- discuter l'impact de l'exclusion de certains essais et justifier davantage leur exclusion (ECOG 2696 et EORTC 18071) ?
- discuter davantage des limites de cette analyse et leurs conséquences en termes d'interprétation des résultats ?

Méthode d'estimation des courbes de survie

16. Pouvez-vous confirmer que les courbes d'extrapolation ont été utilisées sur tout l'horizon temporel et que les courbes de KM des essais ne sont pas utilisées directement ? Si ce n'était pas le cas, il est attendu que soit précisé jusqu'à quel point elles ont été utilisées et comment ce point de temps a été choisi.

17. Concernant la SSR :

- Il est attendu qu'en analyse de référence les HR issus des comparaisons indirectes (méthode de Bucher ou MAR) soit utilisés pour estimer les courbes de survie des comparateurs à partir de la courbe de survie du placebo issue de l'essai CA 184 029. Le choix d'extrapoler la courbe SSR du bras nivolumab de l'essai Check-Mate 238 n'est donc, sauf argument contraire, pas justifié.

- Le choix du modèle d'ajustement doit donc être justifié en référence à la seule courbe KM du bras placebo de l'essai CA 184 029 dans l'analyse de référence et les analyses de sensibilité.

18. Concernant l'estimation de la courbe de survie globale sous nivolumab, il est attendu :

- une explicitation de la façon dont le résultat du modèle prédictif de survie (HR nivo vs ipi 0,72) est utilisée pour définir une courbe de survie globale associée à nivolumab dans le modèle, considérant l'absence d'ipilimumab parmi les comparateurs retenus,
- une présentation et une justification du HR de SG nivolumab vs placebo appliqué dans le modèle,
- une analyse de sensibilité appliquant à nivolumab la SG observée dans l'essai CA 184 029 pour ipilimumab (absence de gain supplémentaire pour nivolumab).

19. Dans le modèle Excel, pouvez-vous expliquer comment sont appliqués les paramètres suivants présentés dans le modèle Excel :

Hazard ratios				
238 observed HR nivo vs. ipi (RFS)	Yes	Yes	Lognormal	0,660
RFS: constant HR ipi vs observation	Yes	Yes	Lognormal	0,760
RFS: constant HR dabrafenib + trametinib vs observation	Yes	Yes	Lognormal	0,470
RFS: constant HR pembro vs observation	Yes	Yes	Lognormal	0,570
RFS: constant HR nivo vs observation	Yes	Yes	Lognormal	0,500
OS: constant HR ipi vs observation	Yes	Yes	Lognormal	0,720
OS: constant PegIFN ipi vs observation	Yes	Yes	Lognormal	0,920
OS: constant HR dabrafenib + trametinib vs observation	Yes	Yes	Lognormal	0,570
Correlation equation - constant	Yes	Yes	Normal	-0,005
Correlation equation - beta	Yes	Yes	Normal	0,793
Hazard ratio (029 ipi vs 238 ipi) - censored after 12 weeks	Yes	Yes	Lognormal	0,903
Hazard ratio RFS vs OS - long term data	Yes	Yes	Lognormal	2,455
Hazard ratio PRS vs OS - ipi	Yes	Yes	Lognormal	2,656
Hazard ratio PRS vs OS - placebo	Yes	Yes	Lognormal	2,141

20. Pouvez-vous fournir un tableau récapitulant les paramètres d'efficacité appliqués dans l'analyse de référence finalement retenue ?

Explication : Dans la version actuelle du rapport technique, les choix retenus en analyse de référence, leur justification et la façon dont ils s'appliquent par rapport à l'ensemble des données sources présentées ne sont pas toujours suffisamment explicités. Le tableau ci-dessous est un exemple de ce qui est attendu. Il est important que le paramètre, la méthode et la source soient documentés.

Exemple de tableau pour le modèle de survie partitionnée

	Paramètre	Méthode	Source
SSR Observation	Ex. Courbes KM	<i>Ex. Extrapolation à partir des courbes KM du bras placebo (modèle à un seul morceau)</i>	<i>Essai CA 184 029</i>
SSR Nivo			
SSR INF	Ex. 0,880 vs placebo [IC]	<i>HR appliquée à la courbe extrapolée du bras placebo de l'essai CA 184 029</i>	<i>MAR</i>
SG Observation			
SG nivolumab			
SG INF			

Événements indésirables

21. Pour chaque comparateur, il est attendu que soient présentées explicitement les fréquences totales d'événements indésirables observées dans les essais ainsi que les fréquences totales simulées par le modèle.
22. Pouvez-vous justifier le choix d'appliquer un coût moyen par EI ou une désutilité moyenne par EI sans prise en compte de la durée des EI considérant les données disponibles ? **Si la non prise en compte des durées n'était pas une option conservatrice, il est attendu qu'elles soient prises en compte.**
23. Sauf erreur de notre part, la référence Agarwala, 2017 n'est pas disponible en bibliographie.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES ET DES COUTS

24. Pour documenter les coûts comme les désutilités associés aux EI, il est attendu que l'utilisation des données issues d'avis d'efficacité antérieurs soient justifiée (absence de données plus récentes, pertinence de la source primaire utilisée, etc.) et que la source primaire soit documentée.

Explication : Les valeurs issues des avis d'efficacité antérieurs ne peuvent pas être utilisées sans une justification de leur pertinence dans le cadre du dossier soumis. Le fait qu'une donnée ait été considérée comme acceptable dans un dossier ne valide en rien l'utilisation de cette donnée pour des dossiers ultérieurs dans des pathologies différentes. De nouvelles données peuvent être disponibles ou d'autres choix peuvent être justifiés selon le contexte. Il est attendu que la littérature soit privilégiée aux avis antérieurs ou tout du moins utilisée pour justifier le choix retenu.

25. Pour les utilités, il est attendu que la même méthode soit utilisée pour l'ensemble des traitements comparés afin de documenter les utilités des états de santé. Pouvez-vous retenir en analyse de référence le choix testé analyse en scénario (scénario 8) ?
26. Pouvez-vous préciser s'il est attendu une modification de la posologie du nivolumab dans l'indication (dose fixe et non adaptée sur le poids) ? Le cas échéant, il est attendu que l'analyse de référence prenne en compte la posologie pertinente et que l'alternative soit testée en analyse de sensibilité.

27. Il est attendu que les hypothèses de pertes de reliquat pour les traitements administrés en IV soient cohérentes entre les différents traitements considérés. Pour nivolumab, il est attendu une discussion sur la transposabilité de l'étude menée à l'IGR à l'ensemble des centres français et compte tenu des modifications de posologie dans toutes les indications.
28. Pouvez-vous expliciter le calcul du coût moyen associé aux traitements systémiques post-récidive (ce qu'il prend en compte, la durée sur laquelle il est appliqué et les sources utilisés) ? Il est attendu que ce coût soit clairement mentionné et que la façon dont il est appliqué dans le modèle soit explicitée (en une fois ou sur un nombre de cycle, le cas échéant lequel).
29. Pouvez-vous préciser comment sont appliqués les coûts suivant dans le modèle :
- Coût moyen associé à la chirurgie,
 - Coûts associés aux 20 séances de radiothérapie,
 - Coûts des soins palliatifs (au cycle précédent le décès ?)
30. Pouvez-vous compléter les tableaux ci-dessous (à adapter en fonction des modifications apportées à l'analyse de référence) ?

Tableau. Coût de traitement

Traitement	Coût par dose reçue	Coût d'administration par dose	Coût de transport	Coût par cycle appliqué dans le modèle	Durée (nombre de cycle de traitement)
Nivolumab	2 405,05€	443,45€	103,4€		
Interférons dose élevée induction	289,41€	443,45€	103,04€		Inf élevé Inf faible
Interférons dose élevée entretien	143,44€	4,50€	2,82€		
Interféron dose faible	22,17€	4,50€	2,82€		

Tableau. Coût par EI

Type d'EI	Nivolumab			Interférons		
	1-2	3-4	Coût par EI	1-2	3-4	Coût par EI
Fatigue	34,1%	0,4%		74,3%	10,3%	
Anémie	0,0%	0,0%	0€	18,3%	2,5%	
Leucopénie	0,0%	0,0%	0€	45,3%	4,7%	
Anorexie	0,0%	0,0%	0€	NR	1,6%	
Fièvre/Pyrexie	1,5%	0,0%		27,8%	0,6%	
Infections	43,4%	2,7%		15,9%	1,1%	
Céphalées	9,5%	0,2%		NR	6,2%	
Diarrhées	22,8%	1,5%		NR	1,8%	

Nausées	14,8%	0,2%		NR	3,9%	
Vomissements	2,4%	0,2%		NR	3,2%	
Rash	18,8%	1,1%		30,3%	0,8%	
Dépression	0,0%	0,0%	0€	NR	1,9%	
Myalgies	9,6%	0,2%	0€	NR	2,3%	0€
ASAT augmentées	6,0%	0,4%		NR	13,0%	
ALAT augmentées	5,8%	1,1%		NR	5,3%	
Coût total						

Tableau. Coût par état de santé et selon le traitement– analyse de référence

Options	Nivolumab	Interférons	observation
SSR (coût total par cycle)			
Acquisition pendant la durée du traitement	€	€	€
Administration (avec transport) pendant la durée du traitement	€	€	€
Suivi (avec transport)	€	€	€
EI (appliqué au 1 ^{er} cycle, avec transport)	€	€	€
Coût en SPR (coût par cycle)			
Traitement pour récurrence locorégionale (durée XXX)	€	€	€
Traitement pour récurrence distale (durée XXX)	€	€	€
Coût moyen par cycle pour le traitement des récurrences tenant compte de la répartition du type de récurrence	€	€	€
Suivi pour récurrence locorégionale (avec transport)	€	€	€
Suivi pour récurrence distale (avec transport)	€	€	€
Coût moyen par cycle pour le suivi des récurrences tenant compte de la répartition du type de récurrence	€	€	€
Soins palliatifs (appliqué XXX)	€	€	

VALIDATION

31. Pouvez-vous proposer le même type de validation externe pour le bras INF que pour le bras absence de traitement considérant les données disponibles ?
32. Pouvez-vous proposer une validation en modélisant (les courbes de survie uniquement) le traitement par ipilimumab et en vérifiant que les sorties du modèle pour ce comparateur - au centre du réseau de la MAR et avec des données de suivi à plus long terme - sont cohérentes avec les données disponibles ?
33. Pouvez-vous fournir un tableau rapportant les durées de traitements avant récurrence et post récurrence par traitement, les courbes de TTD utilisées et discuter la validité de ces durées ?

RESULTATS et ANALYSES DE SENSIBILITE

34. Dans le modèle Excel, de nombreuses valeurs ne sont pas renseignées et les résultats ne sont pas toujours disponibles (graphique de validation très surprenant). Pouvez-vous corriger les bugs ?
35. Une présentation graphique du nuage de point multi-option est attendue.
36. Dans les analyses de sensibilité déterministe, il est attendu :
 - que le taux d'actualisation varie simultanément pour les coûts et les utilités,
 - que le prix de nivolumab varie sur un intervalle plus large (les variations usuelles sont - 20% et -50%), il est également attendu que les points de la droite de l'équation prix-RDCR associés à des prix inférieurs pour nivolumab soient représentés.

SYNTHESE DES ANALYSES DE SENSIBILITE ATTENDUES

Les demandes d'analyses de sensibilité supplémentaires sont reportées dans le tableau ci-dessous. Le ou les numéro(s) de la ou des question(s) posée(s) correspondante(s) sont reportés dans la colonne de droite.

La prise en compte des scénarios peut être à adapter en fonction des réponses apportées aux questions.

Tableau. Résumé des analyses de sensibilité supplémentaires demandées

Analyses de sensibilité	Question
Horizon temporel plus court que celui retenu en AR, ex. 10 ans	Q1
Analyses sur les sous-populations selon la présence ou non de la mutation BRAF complétées par les analyses de sensibilité	Q2
Distinction entre les traitements post-récurrences selon le traitement adjuvant reçu : pas d'immunothérapie si reçue en adjuvant	Q10
Scénario sans traitement post-récurrence	Q10
SG observée pour ipilimumab appliquée à nivolumab.	Q18

Analyse d'impact budgétaire

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

POPULATION CIBLE

1. Pouvez-vous expliciter davantage l'estimation de l'évolution de l'incidence annuelle du mélanome (source initiale, justification du choix et méthode d'estimation) ?

PARTS DE MARCHÉ

2. Pouvez-vous mettre en cohérence les différents scénarios testés en termes de parts de marché ?

Explication : Il est attendu que le scénario avec nivolumab comme seule alternative aux interférons comme traitements actifs soit cohérent en termes de parts de marché associés à l'ensemble des « nouveaux traitements » au scénario 7 testé en analyse de sensibilité. En effet, le fait que les parts de marché estimées pour le nivolumab soient les mêmes selon qu'il y ait une ou plusieurs alternative de traitement actif considérées questionne sur leur vraisemblance.

MODELISATION

3. Pouvez-vous, en lien avec ce qui a été fait dans le modèle de l'efficience, préciser la façon dont les durées de traitements ont été estimées ?
4. Pouvez-vous préciser si les coûts des EI ont bien été estimés suivant la même méthode que dans l'analyse de l'efficience ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COÛTS

5. La variation de prix de nivolumab testée en analyse de sensibilité est attendue être plus importante.
6. Pouvez-vous discuter la non prise en compte des traitements ultérieurs dans l'AIB ?

Bibliographie

- Agarwala S.S., Lee S.J., Waiki Y, Rao U.N. et al. « Phase III Randomized Study of 4 Weeks of High-Dose Interferon- α -2b in Stage T2bNO, T3a-bNO, T4a-bNO, and T1-4N1a-2a (microscopic) Melanoma: A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group–American College of Radiology Imaging Network Cancer Research .» *J Clin Oncol*, 2017: 35:885-892.
- Agency, European Medicines. «Autorisation de Mise sur le Marché.» Londres, juillet, 2018.
- Beusterien K, Davies J, Leach M, Meiklejohn T et al. « Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study .» *Health and Quality of Life Outcomes*, 2010: 8:50.
- Beusterien, K. M., Szabo, S. M., Kotapati, S., et al. «Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. .» *British Journal of Cancer* , 2009: 101(3), 387.
- Bibault JE, Dewas S, Mirabel X, Mortier L et al. «Adjuvant radiotherapy in metastatic lymph node from melanoma.» *Radiation Oncology* , 2011: 6:12.
- Cemka. «Direct and indirect costs of recurrent or metastatic head and neck cancer in France: a nationwide insurance database analysis.» Interim report 2016-103., 2017.
- Chevalier J, De Pouvourville G. « Valuing EQ-5D using Time Trade-Off in France.» *European Journal of Health Economics*. , 2013: 14:57-66.
- Chouaid, C., J. Agulnik, et E. Goker. «Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectionnal patient survey in a real-world setting.» *J Thorac Oncol* 8, n° 8 (2013): 997-1003.
- Coart E, Saad ED, Buyse M. «Relapse-free survival and its association with overall survival in the adjuvant treatment of melanoma (BMS Study CA184-388), Version 1.0.» 2018.
- Cornic L, Borget I, Tardivel C. « Economic evaluation of drug wastage impact on healthcare expenditures in French hospitals.» *ISPOR EU Congress*. Vienna, 2016.
- Eggermont. «Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: Final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial.» *Lancet*, 2008: 372(9633):117–126.
- Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R et al. «Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. .» *N Engl J Med*, 2016: 375:1845-1855.
- Eggermont, Blank , Mandala , Long et al. «Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma.» *N Engl J Med*, 2018: 378:1789-1801.
- Eigentler TK, Gutzmer R, Hauschild A, Heizerling L et al. «Adjuvant treatment with pegylated interferon α -2a versus low-dose interferon α -2a in patients with highrisk melanoma: a randomized phase III DeCOG trial. .» *Annals of Oncology*, 2016: 27: 1625–1632.
- Fernandes J, Bregman B, Combemale P, Amaz C et al. «Hospitalisation costs of metastatic melanoma in France; the MELISSA study (MELanoma In hoSpital coSts Assessment).» *BMC Health Services Research*, 2017: 17:542.
- Gallop K, Acaster S, Nafees B, Rogatto F et al. « Disutilities associated with central nervous system (CNS) side effects of antiretroviral therapy in HIV. .» *Value in Health*, 2015: 18: A590.
- Garbe. «Adjuvant low-dose interferon {alpha} 2a with or without dacarba-zine compared with surgery alone: A prospective randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis.» *Ann Oncol*. , 2008: 19(6):1195–1201.
- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK et al. « Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. .» *Cancer J Clin*, 2017: 67:472-492.
- Grangé F, Mohr P, Harries M, Ehness R et al. «Economic burden of advanced melanoma in France, Germany and the UK: a retrospective observational study (Melanoma Burden-of-Illness Study).» *Melanoma Research*, 2017: 27:607–618.
- Guillot B, Dalac S, Denis MG, Dupuy A et al. « French updated recommendations in Stage I to III melanoma treatment and management.» *JEADV* , 2017: 31: 594–602.

- Hagiwara Y, Shiroywa T, Shimoizuma K, Kawahara T et al. «Impact of Adverse Events on Health Utility and Health-Related Quality of Life in Patients Receiving First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results from the SELECT BC Study. » *Pharmacoeconomics*, 2018; 36:215-223.
- Handcock. «Adjuvant interferon in high-risk melanoma: The AIM HIGH Study—United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma.» *J Clin Oncol.*, 2004.
- Hansson J, Aamdal S, Bastholt L, et al. « Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): A randomised phase 3 trial. » *Lancet Oncol*, 2011; 12(2):144-152.
- Harries M, Mohr P, Grangé F, Ehness R et al. « Treatment patterns and outcomes of Stage IIIB/IIIC melanoma in France, Germany and the UK: A retrospective and prospective observational study (MELABIS).» *Int J Clin Pract*, 2017; 71: e12946.
- Harries, M, P Mohr, F Grangé, Ehness R, et al. «Treatment patterns and outcomes melanoma in France, Germany and the UK : a retrospective observational study (Melanoma Burden-of-Illness Study).» *Melanoma Study research 2017.*, 2017: 27:607-618.
- 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
- HAS. Choix méthodologique pour l'analyse d'impact budgétaire à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2016 : HAS. Disponible sur : 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
- HAS. Avis RTU Tafilnar Mekinist. 2018. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-09/cteval393_reco_rtu_annexe_tafilnar_mekinist_cd_2018_09_05.pdf.
- INVS. « Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. Mélanome de la peau.» *ETUDE COLLABORATIVE FRANCIM, Hospices Civils de Lyon, InVS, CépIdc*. 30 janvier 2008. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers32T>.
- IRDES. Enquête permanente sur la prescription médicale [en ligne], <http://www.irdes.fr/recherche/enquetes/enquete-permanente-sur-la-prescription-medicale.html>, 2011.
- Jéhannin-Ligier. *Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017*. Rapport technique, Saint-Maurice: Santé publique France, 2017.
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. « High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: First analysis of intergroup trial E1690/S9111/ C9190. » *J Clin Oncol.* , 2000: 18 (12):2444–2458.
- Kleeberg UR, Suci S, Bröcker EB, et al. « Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial.» *Eur J Cancer.* , 2004: 40(3):390–402.
- Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V et al. «Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma.» *N Engl J Med*, 2017: 377:1813-1823.
- Long V, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E et al. « Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial.» *Lancet* , 2015: 386: 444–51.
- Mikisch M, Gore T, Escudier B, Procopio G et al. « Costs of managing adverse events in the treatment of first-line metastatic renal cell carcinoma: bevacizumab in combination with interferon-a2a compared with sunitinib. » *British Journal of Cancer*, 2010: 102: 80 – 86.
- Nafees, B., M Stafford, et S. Gavriel. «Health state utilities for non small cell lung cancer.» *Health Qual Life Outcomes* 6 (2008): 84.
- Patel, JD., MA. Socinski, et EB Garon. «PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab.» *J Clin Oncol.* 31, n° 34 (2013): 4349-4357.

- Pickard, A.S., M.P. Neary, et D. Cella. «Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer.» *Health Qual Life Outcomes* 5 (2007): 70.
- Reck, M., D. Rodriguez-Abreu, et AG. Robinson. «Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1 positive non-small-cell lung cancer.» *N Eng J Med*, 2016.
- RIC_MEL. «Base de données RIC-Mel. .» *Requête sur la file active*. s.d. <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/epidemiologie-france/fiches/reseau-pour-larecherche-et-l-investigation-clinique-sur-le-melanome-cohorte-nationale-de-patients-atteints-de-melanome/fre-fr> (accès le 2018).
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. «Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib.» *N Engl J Med.*, 2015: 372(1):30-39.
- Schachter, Jacob, et al. « "Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006)." .» *The Lancet* 390.10105 , 2017: 1853-1862.
- Sociale, Sécurité. «Cours des comptes.» Rapport 2016, 2016.
- Suciu S, Eggermont A, Lorigan P, Kirkwood J et al. «Relapse-free survival as a surrogate for overall survival in the evaluation of Stage II-III melanoma adjuvant therapy.» *J Natl Cancer Inst*, 2018: 110(1): dx133.

~



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