



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Tafinlar[®]+Mekinist[®]
(dabrafenib+trametinib)

Traitement adjuvant du mélanome

Novartis

Date de validation par la CEESP : 14 mai 2019

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriétés intellectuelles

Sommaire

1. Avis de la CEESP	8
1.1. Sur le contexte.....	8
1.2. Sur l'analyse de l'efficience	8
1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	8
1.2.2. En ce qui concerne l'efficience	8
1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	9
1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	9
1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire.....	9
1.4. Conclusion de la commission.....	9
1.5. Données complémentaires attendues.....	10
2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	11
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	13
3.1. Contexte administratif.....	13
3.2. Contexte clinique	15
3.3. Essais cliniques en cours	15
4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficience	16
5. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience.....	23
5.1. Objectif de l'étude d'efficience.....	23
5.2. Choix structurants.....	23
5.2.1. L'analyse économique et le choix du critère de résultat.....	23
5.2.2. La perspective	23
5.2.3. L'horizon temporel et l'actualisation	24
5.2.4. La population d'analyse	24
5.2.5. Les stratégies comparées	25
5.3. Modélisation.....	26
5.3.1. Population simulée	26
5.3.2. Structure du modèle	28
5.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle.....	31
5.3.4. Estimation des probabilités de transition	32
5.3.5. Répartition des traitements après récurrence	49
5.3.6. Estimation d'occurrence des événements intercurrents.....	53
5.4. Mesure et valorisation des états de santé.....	54
5.4.1. Sources de données.....	54
5.4.2. Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité	55
5.5. Mesure et valorisation des coûts.....	57
5.5.1. Coûts pris en compte.....	57
5.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts.....	57
5.6. Validation	63
5.7. Résultats présentés par l'industriel	65
5.7.1. Résultats de l'étude d'efficience	65
5.7.1. Résultats de l'analyse de coût.....	66
5.7.2. Résultats de santé	67
5.8. Analyse de l'incertitude.....	67
5.8.1. Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation	67
5.8.2. Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle.....	68
5.8.3. Incertitude liée aux données entrées dans le modèle	71
5.9. Discussion et conclusion	74
5.9.1. Discussion par l'industriel des résultats.....	74

5.9.2. Analyse et conclusion de la HAS.....	74
6. Annexe 4 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	76
6.1. Objectif de l'analyse proposée	76
6.2. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire.....	76
6.3. Méthode et hypothèses	78
6.4. Mesure et valorisation des coûts.....	79
6.5. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....	80
6.6. Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire	80
7. Annexe 5 – Echange avec l'industriel	82

Table des illustrations

Tableau 1. Contexte administratif de la demande d'extension d'indication de l'association Tafinlar® (dabrafenib) + Mekinist® (trametinib)	13
Tableau 2. Contexte clinique de la demande d'extension d'indication de l'association Tafinlar® (dabrafenib) + Mekinist® (trametinib)	15
Tableau 3. Alternatives thérapeutiques retenues et non retenues. Source : rapport technique de l'industriel	25
Tableau 4. Caractéristiques des patients inclus dans les essais et dans une étude française. Source : rapport technique de l'industriel	27
Tableau 5. Caractéristiques des patients simulés. Source : rapport technique de l'industriel	27
Tableau 6 : pourcentages de RFS au cours du temps dans les bras placebo des essais. Source : rapport technique de l'industriel	35
Tableau 7 : répartition des stades du mélanome dans les principaux essais de la comparaison indirecte. Source : rapport technique de l'industriel.	35
Tableau 8. Caractéristiques des principaux essais cliniques retenus pour la comparaison indirecte. Source : à partir du rapport industriel.	36
Tableau 9. Taux de survie estimés (taux de guérison), selon la méthode retenue. Source : rapport technique de l'industriel.	44
Tableau 10. Estimation des probabilités de transition de l'état sans récurrence RFS. Source : rapport technique de l'industriel.	45
Tableau 11. Estimation des probabilités de transition de l'état avec récurrence locorégionale (LR). Source : rapport technique de l'industriel.	46
Tableau 12. Estimation des probabilités de transition de l'état après 1 ^{ère} récurrence à distance (DR1). Source : rapport technique de l'industriel.	47
Tableau 13. Répartition des classes thérapeutiques pour la 1 ^{ère} ligne métastatique. Source : rapport technique de l'industriel.	50
Tableau 14. Fréquence des EI modélisée. Source : rapport technique de l'industriel.	53
Tableau 15 : nombre de questionnaires EQ-5D recueillis dans l'essai COMBI-AD par bras de traitement au cours du temps. Source : rapport technique de l'industriel.	54
Tableau 16 : Nombre de patients et de questionnaires inclus dans les analyses de qualité de vie. Source : rapport technique de l'industriel.	55
Tableau 17 : Synthèse des données d'utilité. Source : A partir du rapport technique de l'industriel.	56
Tableau 18. Dose journalière de dabrafenib+trametinib au stade adjuvant et métastatique. Source : rapport technique de l'industriel	57
Tableau 19 : Coûts d'acquisition au mg de dabrafenib+trametinib. Source : rapport technique de l'industriel	57
Tableau 20 : Coût journalier d'acquisition des immunothérapies anti PD-1 au stade adjuvant et métastatique. Source : rapport technique de l'industriel.	58
Tableau 21. Coût journalier d'acquisition de cobimétinib+vémurafénib. Source : rapport technique de l'industriel	58
Tableau 22 : Coûts journaliers des traitements adjuvant du mélanome cutané et durée de traitement. Source : rapport technique de l'industriel.	59
Tableau 23 : Coûts d'administration liés à l'administration intraveineuse des immunothérapies. Source : rapport technique de l'industriel	60
Tableau 24 : Coûts des transports. Source : rapport technique de l'industriel	60
Tableau 25. Ressources consommées et valorisation pour le suivi du mélanome au stade locorégional. Source : rapport technique de l'industriel.	61
Tableau 26 : Coûts des événements indésirables. Source : rapport technique de l'industriel	62
Tableau 27. Estimation d'un coût de fin de vie. Source : rapport technique de l'industriel	63
Tableau 28. Résultats de l'analyse coût-utilité. Source : rapport technique de l'industriel.	65

Tableau 29 : Coûts moyens par poste. Source : rapport technique de l'industriel.....	66
Tableau 30 : Résultats de santé exprimés en années de vie et en QALY moyens par patients, estimés sur 46 ans. Source : rapport technique de l'industriel.	67
Tableau 31 : analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation. Source : à partir du rapport technique de l'industriel.....	67
Tableau 32. Résultats des analyses par sous-stade de la maladie. Source : à partir du rapport technique de l'industriel.	68
Tableau 33. Résultats des analyses de sensibilité sur les hypothèses de modélisation et d'extrapolation. Source : à partir du rapport technique de l'industriel.	68
Tableau 34. Résultats des analyses de sensibilité sur l'estimation des utilités. Source : à partir du rapport technique de l'industriel.....	70
Tableau 35. Résultats des analyses de sensibilité sur l'estimation des coûts. Source : à partir du rapport technique de l'industriel.....	70
Tableau 36 : parts de marché de l'analyse d'impact budgétaire. Source : rapport technique de l'industriel.	78
Tableau 37 : Populations rejointes. Source : rapport technique de l'industriel.	80

Table des figures

Figure 1. Structure du modèle. Source : rapport technique de l'industriel.	29
Figure 2. Schéma de l'étude COMBI-AD. Source : rapport technique de l'industriel.	33
Figure 3 : réseau de la méta-analyse retenue en analyse de référence pour la RFS. Source : rapport technique de l'industriel.	34
Figure 4 : Transformation LogLog des courbes de Kaplan-Meier – COMBI-AD. Source : rapport technique de l'industriel.	37
Figure 5 : Résidus de Schoenfeld – COMBI-AD. Source : rapport technique de l'industriel.	37
Figure 6 : Transformation LogLog des courbes de Kaplan-Meier – KEYNOTE-054. Source : rapport technique de l'industriel.	38
Figure 7 : Résidus de Schoenfeld – KEYNOTE-054. Source : rapport technique de l'industriel.	39
Figure 8 : Transformation LogLog des courbes de Kaplan-Meier – Checkmate 238. Source : rapport technique de l'industriel.	40
Figure 9 : Résidus de Schoenfeld – Checkmate 238. Source : rapport technique de l'industriel.	40
Figure 10 : Transformation LogLog des courbes de Kaplan-Meier – EORTC 18071. Source : rapport technique de l'industriel.	41
Figure 11 : Résidus de Schoenfeld – EORTC 18071. Source : rapport technique de l'industriel.	41
Figure 12 : Résultats de la comparaison indirecte : évolution des Hazard-Ratios dans le temps estimés par la méthode des polynômes fractionnaires. Source : rapport technique de l'industriel.	43
Figure 13. Répartition des traitements adjuvants après une récurrence locorégionale, selon le traitement administré avant la récurrence (analyse de sensibilité). Source : rapport technique de l'industriel.	50
Figure 14. Répartition du nombre total de journées de traitement entre les différentes thérapies ciblées disponibles dans la prise en charge du mélanome métastatique en France en 2017. Source : rapport technique industriel.	51
Figure 15. Répartition des traitements en 2 ^{ème} ligne métastatique, selon le traitement administré dans l'état « RFS ». Source : rapport technique de l'industriel.	52
Figure 16. Comparaison entre les estimations des courbes de survie après 1 ^{ère} récurrence à distance et les données publiées des essais. Source : rapport technique de l'industriel.	64
Figure 17 : Frontière d'efficience. Source : rapport technique de l'industriel.	65
Figure 18 : nuage de points de l'analyse probabiliste. Source : Rapport technique de l'industriel.	73
Figure 19 : Courbes d'acceptabilité. Source : Rapport technique de l'industriel.	73

1. Avis de la CEESP

1.1. Sur le contexte

L'évaluation, présentée par le laboratoire **Novartis Pharma SAS**, soutient une demande d'extension d'indication de l'association médicamenteuse **Tafinlar® (dabrafenib) + Mekinist® (trametinib)** sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes atteints d'un mélanome cutané de stade III, porteurs d'une mutation BRAF V600, après résection complète. L'indication de remboursement correspond à l'indication de l'AMM obtenue le 27/08/2018 en procédure centralisée.

L'industriel revendique :

- un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- un RDCR de 12 544 €/QALY versus la surveillance active et un impact budgétaire de [REDACTED] millions d'euros sur trois ans, **tous les deux invalidés par la CEESP**.

Le chiffre d'affaires annuel prévisionnel toutes indications confondues en 2^e année de commercialisation a été estimé par l'industriel à [REDACTED] millions d'euros TTC.

1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'évaluation économique proposée est d'évaluer l'efficience de l'association Tafinlar® (dabrafenib) + Mekinist® (trametinib) dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III, porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète.

1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

L'analyse principale déposée par l'industriel ne peut être considérée comme acceptable compte tenu d'une méthode hétérogène et non méthodologiquement acceptable pour modéliser les effets traitements relatifs : l'hypothèse de proportionnalité des risques ne peut pas être considérée comme vérifiée pour le pembrolizumab, l'estimation de son effet traitement à partir de la méthode des polynômes fractionnaires doit être privilégiée.

Cette méthode, conduite dans le cadre d'une analyse complémentaire, est retenue comme analyse de référence (approche homogène).

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de l'association dabrafenib+trametinib dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 4 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves p.10) portant sur :

- L'absence de prise en compte d'un comparateur cliniquement pertinent : l'interféron à faible dose ;
- La modélisation insuffisante des événements indésirables ;
- La comparaison naïve des taux de survenue de récurrence à distance ;
- L'absence d'analyse de sensibilité sur les effets traitement relatifs.

1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Selon les hypothèses et choix méthodologiques de l'analyse de référence retenue par la CEESP, au prix revendiqué par l'industriel, l'association dabrafenib+trametinib est dominée dans l'indication, c'est-à-dire qu'elle est plus chère et moins efficace que les immunothérapies.

Il n'est pas pertinent de présenter des résultats de l'association versus la surveillance active seule sans tenir compte des autres traitements composant la frontière d'efficience.

Cette conclusion n'est pas modifiée lorsque l'incertitude est explorée :

- Sur les 101 analyses de sensibilité réalisées pour tester les hypothèses et choix de modélisation, 90 conduisent à la même conclusion de domination de l'association par les immunothérapies.
Les seuls scénarios pertinents modifiant cette conclusion sont : une baisse de prix de -60% de l'association et l'analyse dans le sous-groupe des mélanomes de stade IIIC.
- Aucune des 32 analyses de sensibilité testant les paramètres du modèle ne change la conclusion.
- L'association ne maximise jamais le bénéfice net, dans l'analyse de sensibilité probabiliste partielle présentée par l'industriel.

L'analyse de l'efficience reste entachée d'une forte incertitude générée par des données de survie sans récurrence et de survie globale non matures. La proportion de patients en rémission durable, l'efficacité relative des traitements adjuvants, la distribution et l'efficacité des traitements de la récurrence à distance compte-tenu du traitement adjuvant administré sont des paramètres incertains qui conditionneront l'efficience en pratique courante.

Dans le dossier, l'impact des EI n'a pas été modélisé de façon satisfaisante. Le profil de tolérance sera un élément essentiel en pratique courante pour les patients dans le choix, l'observance et l'efficience d'un traitement adjuvant actif comparativement à la stratégie actuelle de surveillance active.

1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse d'impact budgétaire soulève 1 réserve majeure portant sur les estimations de coûts, issues du modèle d'efficience non retenu par la CEESP, compte tenu d'une méthodologie invalide de modélisation des effets traitements relatifs

1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Compte tenu de la réserve majeure émise sur l'estimation des coûts, l'évaluation de l'impact budgétaire déposée par l'industriel est invalidée.

1.4. Conclusion de la commission

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

- Dans l'indication de traitement adjuvant après résection complète du mélanome, **l'association dabrafenib+trametinib n'est pas efficiente au prix revendiqué** ; elle est plus chère et moins efficace que les immunothérapies. Cette conclusion est robuste au vu des analyses de sensibilité réalisées.
- **Une baisse d'au moins -60% de son prix** amène l'association dabrafenib+trametinib à se positionner sur la frontière d'efficience.
- **Cibler les populations les plus à risque de récurrences précoces** c'est-à-dire les patients avec un mélanome de stade IIIC (environ 40% des patients de l'indication), permet à l'association dabrafenib+trametinib d'être sur la frontière d'efficience au prix revendiqué ;
- L'impact budgétaire ne peut être évalué compte-tenu des limites méthodologiques de l'analyse déposée ;

- Cette conclusion ne préjuge pas de l'efficience des immunothérapies qui sont en cours d'évaluation dans cette indication.

1.5. Données complémentaires attendues

Afin de mieux connaître l'apport d'un traitement adjuvant suite à la résection complète, certaines données en condition réelle d'utilisation sont nécessaires :

- données de survie sans récurrence et survie globale ;
- proportion de patients en rémission durable ;
- distribution des traitements de la récurrence à distance (stade métastatique) compte tenu du traitement adjuvant actif administré

L'intérêt de positionner l'association dabrafenib+trametinib chez les patients les plus à risque de récurrences précoces (stade IIIC) est à valider et à mettre au regard de l'efficience qui sera observée en pratique dans ce sous-groupe (tant en terme d'efficacité relative par rapport à ses comparateurs compte tenu du mécanisme d'action de l'association dont l'efficacité est plus rapide à court terme, que de récurrence évitées en termes de coûts et de qualité de vie).

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau : synthèse des réserves sur l'étude d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Absence de prise en compte d'un comparateur cliniquement pertinent : les interférons à faible dose. Les interférons constituent le seul traitement actif de référence. Les dernières recommandations de la SFD (2016) indiquaient que le seul traitement actif qui se discutait était le traitement à base d'interféron à faible dose.		+	
Modélisation			
Maintien de l'état DR2 (2^{ème} récurrence à distance) dans la structure du modèle : des patients transitent dans un état considéré comme un état « décès ». L'impact de ce choix n'est pas connu.	-		
La méthode choisie en analyse de référence pour modéliser les effets traitements sur la survie sans récurrence des différents comparateurs n'est pas acceptable : - L'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas vérifiée pour pembrolizumab. - Une méthode homogène d'estimation de l'effet traitement associé à chaque comparateur est à privilégier. L'analyse complémentaire considérant une méthode homogène d'estimation des effets traitements en exploitant le polynôme fractionnaire pour tous les comparateurs, est considérée comme la nouvelle analyse de référence.	Modification de l'analyse de référence		
Evénements indésirables <u>Sur le fond</u> : méthode de sélection insuffisamment détaillée amenant à modéliser au mieux 35% des EI (6 pris en compte) et avec des définitions différentes entre les bras de traitement (EI liés à la maladie pour la surveillance active versus EI liés au traitement actif pour les autres bras) <u>Sur la forme</u> : éléments contradictoires dans le dossier ne permettant pas d'avoir confiance dans la méthode mise en œuvre.		+	
Taux de survenue des événements sous-jacents à la RFS appliqués sans ajustement (provenant de différents essais cliniques, sans ajustement ni NMA).		+	
Courbes de survie après récurrence à distance : méthode d'estimation non robuste : - Les données disponibles dans l'essai COMBI-AD et la méthodologie adoptée pour reconstruire la courbe de survie après une première récurrence à distance ne sont pas clairement présentées. - Une courbe « moyenne » pour les thérapies ciblées et une courbe « moyenne » pour les immunothérapies sont appliquées indépendamment du traitement adjuvant administré. L'incertitude sur les résultats, amenée par cette méthode d'estimation, n'est pas connue.	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Choix de considérer une utilité identique pour les patients sans récurrence post traitement actif et les patients en surveillance active	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Absence d'analyse de l'incertitude sur les paramètres d'efficacité relative entre les options thérapeutiques comparées.		+	

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Estimations de coûts issues du modèle d'efficience dont l'analyse de référence de l'industriel n'a pas été retenue compte tenu de la méthodologie inadapté pour la modélisation des effets traitements relatifs, ce qui invalide les estimations de coûts pour le calcul de l'impact budgétaire.			++

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1. Contexte administratif

Tableau 1. Contexte administratif de la demande d'extension d'indication de l'association Tafinlar® (dabrafenib) + Mekinist® (trametinib)

Objet	Description															
Traitement	Tafinlar® (dabrafenib) 50mg, 120 gélules ; Tafinlar® (dabrafenib) 75 mg, 120 gélules + Mekinist® (trametinib) 0.5mg, 30 comprimés ; Mekinist® (trametinib) 2mg, 30 comprimés.															
Laboratoire	Novartis Pharma SAS															
Domaine thérapeutique	Oncologie															
Motif de l'examen	Extension d'indication															
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)															
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 27/08/2018 L'association dabrafenib et trametinib est indiquée dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de mélanome BRAF V600 muté de stade III complètement réséqué.															
Indication demandée au remboursement	L'association dabrafenib et trametinib est indiquée dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de mélanome BRAF V600 muté de stade III complètement réséqué.															
SMR revendiqué	Important															
ASMR revendiquée	III															
Statut particulier	RTU préalable (ANSM 31/07/2018)															
ATU	Néant															
Prix revendiqué	Coût d'une dose journalière pour l'association : 383,80€ TTC. <table><tr><td>Libellé</td><td>PFHT €</td><td>PPTTC €</td></tr><tr><td>Mekinist® 0.5mg (B/30)</td><td>1 349,80</td><td>1 498,15</td></tr><tr><td>Mekinist® 2mg (B/30)</td><td>5 400,00</td><td>5 643,52</td></tr><tr><td>Tafinlar® 50mg (B/120)</td><td>3 666,66</td><td>3 873,78</td></tr><tr><td>Tafinlar® 75mg (B/120)</td><td>5 500,00</td><td>5 745,62</td></tr></table> Coût de traitement annuel : 140 087 € TTC par patient	Libellé	PFHT €	PPTTC €	Mekinist® 0.5mg (B/30)	1 349,80	1 498,15	Mekinist® 2mg (B/30)	5 400,00	5 643,52	Tafinlar® 50mg (B/120)	3 666,66	3 873,78	Tafinlar® 75mg (B/120)	5 500,00	5 745,62
Libellé	PFHT €	PPTTC €														
Mekinist® 0.5mg (B/30)	1 349,80	1 498,15														
Mekinist® 2mg (B/30)	5 400,00	5 643,52														
Tafinlar® 50mg (B/120)	3 666,66	3 873,78														
Tafinlar® 75mg (B/120)	5 500,00	5 745,62														
Estimations (industriel) - Population cible - Dépense moyenne/patient - Montants remboursables - CA annuel	Population cible : 650 patients Population rejointe à 5 ans : █████ patients Dépense annuelle moyenne par patient : 140 087 € (durée de traitement 12 mois maximum) Montants remboursables : █████ millions d'euros TTC à 3 ans) CA : █████ millions d'€ TTC en 2 ^{eme} année pleine de commercialisation dont █████ millions pour l'indication du présent dossier.															

Prise en charge à l'étranger	Dans le cadre de l'indication du présent dossier, la spécialité n'est pas commercialisée en Italie, au Royaume-Uni en Espagne ou en Allemagne.	
	Les prix de Tafinlar® + Mekinist® (PFHT €) sont en Europe :	
	Allemagne :	
	Mekinist® 0.5mg (B/30)	1 855.94
	Mekinist® 2mg (B/30)	7 423.77
	Tafinlar® 50mg (B/28)	4 620.00
	Tafinlar® 75mg (B/28)	6 930.00
	Royaume-Uni :	
	Mekinist® 0.5mg (B/30)	1 509.60
	Mekinist® 2mg (B/30)	6 038.40
	Tafinlar® 50mg (B/28)	1 117.20
	Tafinlar® 75mg (B/28)	1 675.80
	Belgique :	
	Mekinist® 0.5mg (B/30)	1 704.39
	Mekinist® 2mg (B/30)	6 817.54
	Tafinlar® 50mg (B/28)	4 832.89
	Tafinlar® 75mg (B/28)	7 249.32
	Pays-Bas :	
	Mekinist® 0.5mg (B/30)	1 721.20
	Mekinist® 2mg (B/30)	6 538.36
	Tafinlar® 50mg (B/28)	4 421.08
	Tafinlar® 75mg (B/28)	6 570.33

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

3.2. Contexte clinique

Tableau 2. Contexte clinique de la demande d'extension d'indication de l'association Tafinlar® (dabrafenib) + Mekinist® (trametinib)

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le dabrafenib et le trametinib, association de thérapies ciblées, permettent d'inhiber à 2 niveaux la voie des MAPK. Il en résulte : - dans les cellules porteuses de la mutation BRAF V600, l'association permet un double blocage de cette voie limitant l'émergence de résistance et la réponse antitumorale ; - dans les cellules non porteuses de la mutation BRAF V600, l'inhibiteur MEK diminue l'activation paradoxale de la voie des MAPK et entraîne une diminution de la survenue des lésions prolifératives cutanées induites par l'inhibition de BRAF au niveau des kératinocytes non mutés pour le gène BRAF.
Pathologie Concernée	Le mélanome est un cancer se caractérisant par la prolifération maligne des mélanocytes. Dans 95% des cas, ces mélanocytes sont situés dans la couche basale de l'épiderme mais, dans de rares cas, des mélanomes non cutanés se développent au niveau de la choroïde, de la cochlée, de l'épithélium digestif, de la muqueuse uro-génitale et des méninges. Le mélanome cutané se situe au 6^{ème} et 7^{ème} rang des cancers les plus fréquents respectivement chez la femme et chez l'homme en France. En termes d'incidence, il représente environ 4% de l'ensemble des cancers avec 15 404 nouveaux cas diagnostiqués en 2017. Cette incidence augmente continuellement depuis plusieurs décennies. Le mélanome touche une population en moyenne plus jeune que celle atteinte par d'autres cancers : un âge médian de diagnostic de 61 ans chez l'homme et de 64 ans chez la femme. Le mélanome est un cancer de pronostic sombre aux stades les plus avancés avec notamment des taux de survie à 5 ans compris entre 78% et 40% au stade III. Il semble plus péjoratif chez les patients BRAF mutés avec des taux de récurrences plus élevés de 77% à 3 ans chez les BRAF mutés contre 54% chez les non mutés.
Prise en charge Thérapeutique	L'objectif principal du traitement adjuvant du mélanome de stade III est de prévenir la récurrence de la maladie tout en présentant un profil de tolérance pouvant être facilement pris en charge, permettant de préserver la sécurité et la qualité de vie du patient. Actuellement, dans plus de 90% des cas, aucun traitement pharmacologiquement actif n'est administré. Ces patients sont en suivis actifs. L'interféron alpha-a2 (Introna®) est le seul traitement actif ayant une indication en traitement adjuvant. Il possède un profil de tolérance non optimal et une efficacité modeste (SFD 2016).
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	L'association Tafinlar® (dabrafenib) + Mekinist® (trametinib) est revendiquée en première intention pour la prise en charge adjuvante des adultes présentant un mélanome de stade III, porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète.

3.3. Essais cliniques en cours

En Février 2019, Novartis Pharma SAS est identifié dans la Base ClinicalTrials.com comme sponsor, selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé, de 4 essais cliniques de phase III impliquant l'utilisation de l'association Tafinlar® (dabrafenib) + Mekinist® (trametinib) dans la prise en charge des cancers mélaniques.

Par ailleurs, la base ClinicalTrials permet d'identifier 2 autres essais de phase III impliquant l'utilisation de Tafinlar® (dabrafenib) + Mekinist® (trametinib) en cancérologie impliquant l'administration concomitante de la thérapie ciblée et d'un anti-PD1.

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

Contexte : demande d'extension d'indication de « trametinib (Mekinist®) en association au dabrafenib (Tafinlar®) dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome cutané de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète ». L'industriel revendique un SMR important et une ASMR III.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve CEESP
Objectif		
Evaluer l'efficience de l'association Tafinlar®/Mekinist® en France dans le traitement adjuvant du mélanome cutané de stade III, avec mutation BRAF V600, après résection chirurgicale complète.	Conforme L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement et avec l'AMM obtenue.	Pas de réserve
Choix structurants		
Type d'analyse : ACU complétée d'une ACE avec années de vie gagnées comme critère de résultat.	Conforme	Pas de réserve
Perspective : Collective <u>Analyse en scénario</u> : aucune	Conforme	Pas de réserve
Horizon temporel : vie entière fixé à 48 ans <u>Analyse en scénario</u> : 3 ans, 5 ans, 10 ans, 20 ans, 30 ans, 60 ans.	Conforme. L'horizon temporel de 48 ans permet de prendre en compte l'ensemble des différentiels de coûts et de résultats : après 48 années de modélisation, moins de 5% des patients sont encore vivants.	Pas de réserve
Actualisation : 4 % les 30 premières années, avec une décroissance à 2% au-delà. <u>Analyse en scénario</u> : 0%, 6%.	Conforme	Pas de réserve
Population d'analyse : Patients adultes atteints d'un mélanome cutané de stade III, porteurs de la mutation BRAF V600, et ayant subi une résection chirurgicale complète. <u>Analyse en sous-population</u> : aucune	La population d'analyse est cohérente avec l'objectif et correspond à la population de l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée.	Pas de réserve
Options comparées - <u>Intervention</u> : dabrafenib+trametinib - <u>Comparateurs</u> : - Surveillance active (absence de traitement actif) ; - Pembrolizumab ; - Nivolumab.	Les interférons Alpha-2b non pégylés faibles doses ne sont pas retenus par l'industriel car : - leur administration reste rare dans la population de l'indication (environ 5%) - les dernières recommandations de la Société Française de Dermatologie (SFD) (novembre 2018) ne préconisent pas l'utilisation de ce traitement. Le vemurafenib et le cobimetinib, seuls ou en association n'ont pas été retenus comme alternatives thérapeutiques car ils ne disposent pas d'AMM dans l'indication évaluée.	Réserve importante Les interférons à faible dose constituent le seul traitement actif de référence dans les précédentes recommandations de la SFD (2016).

Modélisation		
Population simulée : Population de l'essai de phase III COMBI-AD (incluant 109 patients français). Des différences sont notées entre les patients inclus dans l'essai COMBI-AD et simulés dans la modélisation par rapport à la population française en vie réelle : - Les patients français en vie réelle sont plus âgés : entre 60 ans et 64 ans en moyenne, en fonction de la population choisie dans RIC-Mel (statut BRAF / quel que soit le statut), versus 50,4 ans dans l'essai COMBI-AD. - Une proportion de stade IIIC dans RIC-Mel (48%) plus importante que dans l'essai COMBI-AD (39% dans le bras placebo et 42% dans le bras dabrafenib+trametinib). <u>Analyse en scénario</u> : par sous stade de mélanome : IIIA, IIIB et IIIC.	Sur la base des caractéristiques disponibles dans les études rapportées par l'industriel, la représentativité de la population simulée par rapport aux patients français traités en vie réelle, semble acceptable. Les différences notées sur l'âge et le stade de la maladie ne devraient pas impacter les résultats : ces caractéristiques ne modifient pas l'effet traitement de dabrafenib+trametinib versus placebo sur la survie sans récurrence. Dans l'essai COMBI-AD, le HR de dabrafenib+trametinib versus placebo n'est pas significativement différent entre les patients de moins ou plus de 65 ans, ou encore selon le stade du mélanome. L'absence d'impact peut être considérée pour dabrafenib+trametinib, mais est inconnue pour les autres comparateurs (il est noté dans la NMA que l'âge et le stade de la maladie sont des covariables modifiant l'effet traitement).	Pas de réserve
Structure du modèle : modèle semi-markovien non homogène, avec 4 états de santé dans l'analyse de référence : - sans récurrence (RFS) ; - récurrence locorégionale (LR) ; - récurrence avec métastase à distance (DR) ; - décès. Ce type de modèle permet de prendre en compte dans les probabilités de transition : - le temps écoulé depuis l'entrée du patient dans le modèle ; - le temps écoulé depuis l'entrée du patient dans un état spécifique. <u>Analyse en scénario</u> : ajout d'une 2^{ème} récurrence avec métastase à distance. Evénements intercurrents : <u>Arrêt de traitement</u> : pas d'arrêt de traitement modélisé en tant que tel, durée moyenne de traitement observées dans l'essai COMBI-AD dans le bras dabrafenib+trametinib (8,3 mois, SE= 0,19), appliquée à tous les traitements. <u>Analyse en scénario</u> : durée de traitement prévue au protocole. <u>EI</u> : de grade 3-4 avec fréquence $\geq 2\%$ dans au moins un essai pivot. Coût des EI appliqué en une seule fois dans le 1^{er} cycle du modèle (idem pour les désutilités). <u>Traitement post récurrence</u> : Deux types de récurrences sont prises en compte : les récurrences locorégionales et métastatiques à distance. Après une récurrence locorégionale, une intervention chirurgicale est modélisée pour tous les patients sans aucun traitement adjuvant. Après une récurrence à distance (métastatique), les différents traitements disponibles dans cette indication sont pris en compte : les immunothérapies (pembrolizumab, nivolumab) et les thérapies ciblées (association dabrafenib+trametinib).	<u>Structure du modèle</u>. La structure du modèle est justifiée au regard de l'histoire naturelle de la maladie. Dans l'indication évaluée, les durées sans événement sont longues et les résultats observés sur la survie dans les essais ne sont pas matures (à ce jour aucune donnée de survie globale pour dabrafenib+trametinib). De plus, cette structure permet de distinguer des états de santé par type de récurrence (locorégionale ou métastases à distance) ; la survenue et le type de récurrence étant des facteurs pronostiques déterminants de la survie chez les patients atteints d'un mélanome de stade III. Dans l'analyse de référence, l'état de santé DR2 (2^{ème} récurrence à distance) est maintenu, sans appliquer d'utilité et de coûts. Ainsi des patients transitent dans cet état « fantôme » considéré finalement comme un état décès.	Réserve mineure Maintien de l'état DR2 (2^{ème} récurrence à distance) dans la structure du modèle : des patients transitent dans un état considéré comme le décès. L'impact de ce choix n'est pas connu, mais est supposé faible compte tenu de la faible proportion de patients transitant dans cet état.

<u>Analyse en scénario</u> : prise en compte d'ipilimumab, nivolumab+ipilimumab, cobimetinib+vemurafenib et vemurafenib en prenant d'autres hypothèses (parts de marché observées, essai COMBI-AD, étude Kandel et al.) Gestion de la dimension temporelle : - Durée de simulation : 48 ans - Durée des cycles : 2 mois Méthode d'extrapolation : Extrapolation de la courbe de survie observée dans l'essai COMBI-AD pour la surveillance active (placebo) par une distribution statistique théorique. Estimation des courbes de survie des autres comparateurs réalisée en appliquant un effet traitement relatif à partir des courbes de survie extrapolées pour la surveillance active. Hypothèse de proportionnalité des risques testée pour chaque comparateur vs surveillance active (courbes du logarithme de risque cumulé, test des résidus de Schoenfeld) : non vérifiée pour dabrafenib+trametinib, considérée comme vérifiée pour nivolumab et pembrolizumab.	La durée de simulation et la durée des cycles sont acceptables. L'ajustement et l'extrapolation de la courbe de survie sans récidence (RFS) de la surveillance active observée dans l'essai COMBI-AD par une distribution statistique est conforme méthodologiquement. L'hypothèse sous-jacente au choix du modèle d'extrapolation considère une proportion de patients guéris qui semble cohérente avec l'histoire naturelle de la pathologie. L'hypothèse de proportionnalité des risques ne peut pas être considérée comme vérifiée pour le pembrolizumab. L'estimation de son effet traitement à partir de la méthode des polynômes fractionnaires doit être privilégiée. Cette méthode est retenue pour l'ensemble des traitements adjuvants comparés comme analyse de référence (approche homogène).	Pas de réserve Modification de l'analyse de référence															
Méthode d'estimation des probabilités de transition : estimation des probabilités de transition en appliquant des taux de survenue d'événements sous-jacents (constants au cours du temps) appliqués aux courbes de survie. <u>Données sources :</u> L'essai phase de III COMBI-AD, multicentrique, randomisée, en double aveugle dabrafenib+trametinib versus placebo chez des patients adultes présentant un mélanome cutané de stade III, porteur de la mutation BRAF V600, après résection complète. 870 patients (randomisation 1 :1) <u>Méta-analyse en réseau</u> incluant tous les comparateurs pertinents sur le critère de survie sans événement. De l'état sans récidence RFS (Analyse de référence choisie par le SEESP) <table><tr><th></th><th>Surveillance active</th><th>Dabrafenib+ trametinib</th><th>Pembro-lizumab</th><th>Nivolumab</th></tr><tr><td colspan="5">Estimation de la courbe de RFS</td></tr><tr><td></td><td>Courbe RFS de l'essai COMBI-AD, extrapolée à par loi Log-Logistic (U) Cure</td><td colspan="3">Courbe RFS = HR vs courbe RFS surveillance active. Estimation HR via la NMA avec polynômes fractionnaires.</td></tr></table>		Surveillance active	Dabrafenib+ trametinib	Pembro-lizumab	Nivolumab	Estimation de la courbe de RFS						Courbe RFS de l'essai COMBI-AD, extrapolée à par loi Log-Logistic (U) Cure	Courbe RFS = HR vs courbe RFS surveillance active. Estimation HR via la NMA avec polynômes fractionnaires.			<u>Taux de survenue des événements sous-jacents à la courbe RFS</u> : constants au cours de temps. Or, dans COMBI-AD, le pourcentage de survenue des événements dans le bras dabrafenib+trametinib varie au cours du temps : 50% à 74% pour les récurrences à distance et 19,4% à 43,8% pour les récurrences locorégionales. L'impact potentiel de cette hypothèse sur les résultats n'est pas discuté par les auteurs. De plus, les taux de survenue d'une récidence à distance propres à chaque traitement comparé proviennent des essais cliniques correspondants et sont appliqués de façon naïve, sans ajustement ni réalisation de comparaisons indirectes. Une différence importante est observée pour le bras placebo de l'essai COMBI-AD. L'utilisation de la valeur moyenne des bras placebo gomme cet écart mais le différentiel pour le bras dabrafenib-trametinib n'est pas ajusté. L'analyse en scénario appliquant un taux identique entre les traitements n'a pas d'impact sur les résultats.	Réserve importante Taux de survenue des événements sous-jacents à la RFS appliqués de façon naïve (provenant de différents essais cliniques, sans ajustement).
	Surveillance active	Dabrafenib+ trametinib	Pembro-lizumab	Nivolumab													
Estimation de la courbe de RFS																	
	Courbe RFS de l'essai COMBI-AD, extrapolée à par loi Log-Logistic (U) Cure	Courbe RFS = HR vs courbe RFS surveillance active. Estimation HR via la NMA avec polynômes fractionnaires.															

Probabilités de transition de l'état RFS : application de taux de survenue d'événement sous-jacent à la courbe de RFS				
RFS => LR (déduit des % vers DR et décès)	38,8%	36,3%	41,2%	42,3%
RFS => DR	60,2% [56,8% ; 63,7%] Source : résultats agrégés COMBI-AD, Keynote 054 et EORTC 18071	62,7% [55,4% ; 69,9%] Source : COMBI-AD	57,8% [49,6% ; 65,9%] Source : Keynote 054	56,7% [49,1% ; 64,3%] Source : Checkmate 038
	Analyse en scénario : probabilité commune 59,4%			
RFS => Décès	1% Source : COMBI-AD Sur le long terme : taux de mortalité de la population générale			

De l'état avec récurrence locorégionale (LR)

	Surveillance active	Dabrafenib+ trametinib	Pembro-lizumab	Nivolumab
Estimation de la courbe de RFS2 après récurrence locorégionale				
	Courbes RFS * hazard ratio 1,236 (Source : COMBI-AD)			
Probabilités de transition de l'état LR : application de taux de survenue d'événement sous-jacent à la courbe de RFS2				
LR => DR1	99%			
LR => Décès	1% Sur le long terme : taux de mortalité de la population générale			

De l'état après 1ère récurrence locorégionale (DR1)

Deux courbes de survie associées aux thérapies ciblées et aux immunothérapies sont estimées en ajustant et extrapolant les courbes de Kaplan Meier observées dans l'essai COMBI-AD à partir d'une fonction paramétrique.

	Thérapies ciblées	Immunothérapies	Chimiothérapie
Estimation de la courbe de TT2L après récurrence à distance			
	Estimée à partir des données de COMBI-AD Extrapolée par	Estimée à partir des données de COMBI-AD Extrapolée par une	Application d'un HR de 2,55 à la courbe des thérapies ciblées

Courbes de survie après récurrence à distance : méthode d'estimation non robuste :

- Les données disponibles dans l'essai COMBI-AD et la méthodologie adoptée pour reconstruire la courbe de survie après une première récurrence à distance ne sont pas clairement présentées.
- Une courbe « moyenne » pour les thérapies ciblées et une courbe « moyenne » pour les immunothérapies sont appliquées indépendamment du traitement adjuvant administré (dans l'essai comme dans le modèle).

L'incertitude sur les résultats induite par cette méthode d'estimation n'est pas connue (en dehors du choix du modèle pour l'extrapolation).

Réserve mineure

	une distribution Gen Gamma	distribution Gen Gamma	Source HR : méta-analyse (Da Silveira et al, 2017)		
Probabilités de transition de l'état DR1 : application de taux de survenue d'événement sous-jacent à la courbe de TT2L					
DR1 => DR2	63% (Source : COMBI-AD)				
DR1 => Décès	37% (Source : COMBI-AD)				
Estimation des répartitions des traitements après récidence <u>Après une récidence locorégionale</u> : aucun traitement adjuvant (analyse en scénario : traitements selon avis d'experts). <u>Après une récidence à distance</u> : répartition des traitements entre immunothérapies (pembrolizumab, nivolumab) et les thérapies ciblées (association dabrafenib+trametinib). Répartition fixée à partir : - de la répartition entre les classes thérapeutiques : essai COMBI-AD ; - de la répartition au sein de la classe des immunothérapies : publication de l'INCA et données du PMSI (pembrolizumab : 50%, nivolumab : 50%). - de la répartition au sein de la classe des thérapies ciblées : données de marché (dabrafenib+trametinib 100%). Plusieurs analyses en scénarios sur cette répartition.				Conforme	Pas de réserve
Estimation des fréquences d'événements indésirables (EI) <u>Dabrafenib+trametinib et surveillance active</u> : sélection des EI à partir de l'essai COMBI-AD. <u>Nivolumab</u> : Checkmate 238. <u>Pembrolizumab</u> : KEYNOTE 054. 6 événements retenus : colite, élévation des transaminases (ASAT/ALAT), neutropénie, fatigue ou asthénie, pyrexie et l'hypertension.				Sur la forme, la façon dont sont modélisés les EI n'est pas claire. Trois méthodes d'intégration des EI sont indiquées, à 3 endroits différents des rapports. Ces 3 méthodes ne sont pas cohérentes entre elles et une telle présentation ne permet pas d'avoir confiance dans la méthode mise en œuvre. Sur le fond, les données retenues pour estimer les fréquences de survenue des EI amènent à modéliser seulement 35% des événements survenus au cours de l'essai COMBI-AD et à ne modéliser que 6 EI, ce qui est très partiel. Par ailleurs, la méthode de sélection n'est pas suffisamment présentée et ne semble pas conservatrice, notamment pour dabrafenib+trametinib versus la surveillance active : des EI liés à l'évolution de la maladie sont pris en compte dans le bras surveillance active, alors que seuls les EI liés au traitement actif sont pris en compte pour dabrafenib+trametinib. Une NMA a été réalisée sur les EI et est présentée en annexe. Il est dommage que les auteurs ne prennent pas en compte cette NMA et ne discutent pas ses résultats.	Réserve importante <u>Sur le fond</u> : méthode de sélection insuffisamment détaillée amenant à modéliser seulement 35% des EI (6 pris en compte) et avec des définitions différentes entre les bras de traitement (EI liés à la maladie pour la surveillance active versus EI liés au traitement actif pour les autres bras). <u>Sur la forme</u> : éléments contradictoires dans le dossier ne permettant pas d'avoir confiance dans la méthode mise en œuvre.

Validation <u>Validation interne</u> : test de valeurs extrêmes, identification des erreurs de calculs, des calculs superflus, vérification des formules, etc. Vérification par un 2 ^{ème} modélisateur externe au projet. <u>Validation externe</u> : comparaison des courbes estimées TT2L aux courbes disponibles dans les essais correspondants, comparaison à deux études françaises.		A partir des études de Kandel et Allayous, il s'avère que la durée de survie sans événement en 1ère ligne métastatique est surestimée dans la présente modélisation. Absence de validation avec des sources externes de la proportion de patients ayant une récidence à distance après avoir eu une récidence locorégionale.		Pas de réserve
Identification, mesure et valorisation des résultats de santé				
Synthèse des données d'utilités			Pour les patients en survie sans récidence sans traitement actif, le choix de regrouper des situations différentes (surveillance active, post traitement actif avec ou sans interruption liée aux EI) est insuffisamment justifié. Le choix de la source pour valoriser les EI est insuffisamment discutée (valorisation anglaise/australienne, à partir d'autre traitement adjuvant, pas de source alternative présentée). La valeur du décrement d'utilité total lié EI questionne, en lien avec les fréquences d'EI retenues : la surveillance active est associée à un décrement de -0,003 versus -0,002 pour les immunothérapies qui représentent pourtant des traitements actifs.	Réserve mineure Choix de considérer une utilité identique pour les patients sans récidence post traitement actif et les patients en surveillance active
Etat de santé	Score d'utilité	Source/justification		
RFS				
Sous traitement adjuvant	0,865	COMBI-AD, patients traités par dabrafenib+trametinib		
Désutilité liée aux EI (spécifique au traitement)	- 0,16 x fréquence d'EI	Middleton et al		
Sans traitement adjuvant actif (surveillance active et post traitement adjuvant)	0,877	COMBI-AD, patients sans traitement actif (bras surveillance active et ayant arrêté dabrafenib+trametinib)		
Récidence locorégionale	0,846	COMBI-AD, ensemble des patients		
Récidence à distance	0,807			
Identification, mesure et valorisation des coûts				
<u>Coûts pris en compte</u> : - Coûts d'acquisition des médicaments (dépendant de la durée de traitement) - Coûts d'administration (stratégies intraveineuses à l'hôpital et sous-cutanées au domicile) - Transport des patients vers l'hôpital - Suivi spécifique aux traitements administrés - Suivi des patientsPrise en charge de la rechute locorégionale - Prise en charge de la rechute à distance - Prise en charge des évènements indésirables - Coûts de fin de vie			Conforme. Une incertitude persiste sur l'estimation des coûts au stade métastatique, que ce soit sur les coûts d'acquisition des traitements qui sont dépendants de la durée de traitement et de la durée sans événement, que sur le coût du suivi des patients à ce stade. Le choix du traitement de la rechute à distance en fonction du traitement adjuvant administré reste la principale source d'incertitude. Des analyses de sensibilité ont été conduites pour explorer des choix alternatifs.	Pas de réserve
Synthèse des données de coûts				
	Dabrafenib+trametinib	Surveillance active		
Coût journalier d'acquisition du traitement adjuvant * durée du traitement	331,62€/jour * 8,3 mois	-	255,60€/jour * 8,3 mois	158,78€/jour * 8,3 mois
Coût d'administration (comprenant le transport)	-	-	506€ / administration	506€ / administration

Coût d'une récidive LR	1 425€					
Coût avant initiation tt adjuvant	710,25€ (565,03€ après une récidive LR)					
Coût annuel de suivi- Années 1-3	552€ + 1 064,76€ le temps du traitement		552€			
Coût annuel de suivi- Années 4-5	72€					
Coût annuel de suivi- Années 6+	36€					
Coût mensuel de suivi métastatique	423,51€					
Coût total de gestion des EI	363€	21€	67€	0,4€		
Coût de fin de vie	7 559€					
- Décès toutes causes	9 083€					
- Décès pour méla- nome						
<u>Analyse en scénario</u> : posologies prévues au RCP pour dabrafenib+trametinib, hypothèse de gaspillage intégral pour nivolumab et pembrolizumab, variation de la durée maximale de traitement sous immunothérapies en 1 ^{ère} ligne métastatique à distance, durées des traitements adjuvants prévues au protocole.						
Analyse de l'incertitude						
<u>Choix structurants et hypothèses de modélisation</u> - Horizon temporel : 3, 5, 10, 20, 30 et 60 ans - Taux d'actualisation : 0% et 6% - Traitement de la rechute locorégionale - Traitement de la rechute à distance - Extrapolation de la RFS - Extrapolation de la TT2L - Désutilité liée aux EI - Désutilité liée au vieillissement - Posologie dabrafenib+trametinib - Gaspillage pour les immunothérapies - Durée maximale de traitement pour les immunothérapies - Durée du traitement adjuvant - Prise en compte d'une seconde rechute à distance - Analyse par sous stade de la maladie (IIIA, IIIB, IIIC) <u>Analyses déterministes et probabilistes</u> : paramètres du modèle (caractéristiques de la population simulée, efficacité relative, distribution des événements sous-jacents, parts de marché des traitements administrés, qualité de vie, coûts et ressources consommées) à partir des bornes supérieures et inférieures (IC95%, calculé à partir d'une distribution adaptée et de la dispersion observée ou ±10%/20%).					Les paramètres d'efficacité relative entre les différents traitements comparés ne sont testés dans aucune analyse de sensibilité. Il s'agit pourtant de paramètres centraux de l'analyse entachés d'une incertitude importante considérant les limites de la comparaison indirecte.	Réserve importante Analyse de sensibilité partielle

5. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience

5.1. Objectif de l'étude d'efficience

L'objectif de l'évaluation économique proposée est d'évaluer l'efficience de l'association Tafinlar®/Mekinist® dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III, porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète.

Analyse HAS

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

5.2. Choix structurants

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

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

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

Analyse de la HAS

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

5.2.2. La perspective

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

Analyse de la HAS

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

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

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

5.2.3. L'horizon temporel et l'actualisation

Le modèle repose sur un horizon temporel de 48 années. Ce choix repose sur l'extrapolation des résultats de l'étude COMBI-AD. Cet horizon temporel est par ailleurs testé dans le cadre des analyses de sensibilité portant sur les choix structurants de l'évaluation.

Les coûts et les résultats sont actualisés au taux de 4% pour les 30 premières années avec une décroissance à 2% au-delà. Les coûts et résultats (QALY et AVG) sont actualisés au même taux.

Analyse de la HAS

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

Le choix d'un horizon temporel de 48 ans est cohérent avec l'âge moyen à l'initiation du traitement (50 ans - cf 5.3.1 Population simulée) et l'histoire naturelle de la maladie (les patients sans rechute ont une espérance de vie proche de la population générale). Par ailleurs une modélisation jusqu'au décès de la cohorte impliquerait un horizon temporel de 58 ans, ce qui générerait d'avantage d'incertitude et questionnerait la pertinence de l'analyse (au regard de l'âge de la cohorte). Le choix de l'horizon temporel est testé en analyse de sensibilité.

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

5.2.4. La population d'analyse

La population de l'analyse médico-économique correspond à celle de l'indication revendiquée soit les patients atteints d'un mélanome de stade III, avec une mutation BRAF V600, après résection chirurgicale complète.

En l'absence de données récentes de prévalence et compte tenu de la durée de traitement limitée à 1 an dans cette indication, l'estimation a été fondée sur des données d'incidence. Le nombre de nouveaux cas de mélanomes cutanés en France en 2017 est estimé à 15 404 et environ 38% des patients seraient porteurs de la mutation BRAF, soit 5 853 patients. Les mutations du codon 600 représentent 90% des mutations BRAF observés soit 5 267 patients.

D'après la base RIC-Mel, les patients au stade III représentaient 12.3%, des 20 274 patients inclus entre 2012 et 2018. En appliquant cette répartition, correspondant au stade le plus avancé de chaque patient dans la base de données à l'incidence des mélanomes, il peut être estimé que 650 patients au stade III porteurs de la mutation de la mutation BRAF V600 seraient pris en charge chaque année en France.

La population d'analyse concerne les patients atteints d'un mélanome de stade III, avec une mutation BRAF V600, après résection chirurgicale complète, tous stades confondus.

Des sous-populations définies selon les sous-stades du mélanome IIIA, IIIB et IIIC sont envisagée en analyse de scénario. L'essai COMBI-AD était stratifié selon 3 sous-populations définies par les stades IIIA, IIIB et IIIC.

Analyse de la HAS

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

5.2.5. Les stratégies comparées

Alternatives thérapeutiques retenues :

L'analyse de référence compare l'association dabrafenib+tramétinib à :

- la surveillance active ;
- le nivolumab possédant une AMM (30/07/2018) pour le traitement adjuvant des patients adultes et enfants atteints de mélanome cutané de stade III et IV complètement réséqué.
- le pembrolizumab perfusion possédant une AMM depuis le 12/12/2018 pour le traitement adjuvant des patients atteints de mélanome cutané de stade III complètement réséqué.

Alternatives thérapeutiques non retenues :

Le traitement adjuvant par interféron alfa-2b non pégylé faible dose a été exclu des alternatives thérapeutiques car son administration reste rare dans la population de stades IIIB/IIIC en France sur la période 2009-2011, selon les données du registre MELABIS, en raison d'une balance bénéfice/risque remise en question par la littérature. Par ailleurs, les dernières recommandations excluent l'interféron des options thérapeutiques (SFD novembre 2018, actualisation des données concernant le mélanome de stade III : nouvelles recommandations du groupe de cancérologie).

L'ipilimumab, et l'association vemurafenib/cobimetinib n'ont pas été retenus car ils ne disposent pas d'AMM en Europe pour l'indication revendiquée.

Tableau 3. Alternatives thérapeutiques retenues et non retenues. Source : rapport technique de l'industriel.

Options thérapeutiques	Statut	Taux d'utilisation en pratique courante	Justification	Inclusion
Surveillance active		>90%	Inclus dans le bras contrôle de l'essai COMBI-AD.	Oui
Interféron α 2b non pégylé faible dose	AMM	5%	Profil et efficacité non optimales Non recommandé selon la SFD	Non
Pembrolizumab	AMM (12/12/2018)		Inclus dans le bras intervention de l'essai Keynote 054.	Oui
Nivolumab	AMM (30/07/2017)		Inclus dans le bras intervention de l'essai CheckMate238	Oui
Vemurafenib/cobimetinib	Hors AMM		Absence AMM Européenne	Non
Ipilimumab	Hors AMM		Absence AMM européenne	Non

Analyse de la HAS

La méthode de sélection des comparateurs est clairement présentée. L'exclusion de certains comparateurs (vemurafenib/cobimetinib, ipilimumab) est justifiée (AMM, pertinence clinique, disponibilité des données).

La justification de ne pas prendre en compte l'interféron faible dose n'est pas recevable. L'interféron faible dose (dans sa forme non pégylée) est le seul traitement actif historique et était indiqué comme traitement à discuter dans les recommandations de la SFD de 2016. Même s'il est actuellement peu utilisé compte tenu des nouveaux traitements actifs arrivant sur le marché, sa prise en compte dans l'évaluation économique est nécessaire pour être en mesure de positionner les nouveaux traitements par rapport aux traitements historiques et être en capacité de déterminer le coût supplémentaire que la collectivité doit accepter pour un gain de QALY.

5.3. Modélisation

5.3.1. Population simulée

Description de la population simulée

La population simulée correspond aux patients inclus dans l'essai COMBI-AD, à savoir les patients atteints d'un mélanome de stade III, avec mutation BRAF V600, après résection chirurgicale complète. 870 patients ont été inclus dans l'essai COMBI-AD, dont 109 patients français (dans 17 centres, 12,5%).

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

- Un mélanome cutané à haut risque histologiquement confirmé de stade III A, IIIB ou IIIC (selon la classification AJCC 7e édition), porteur d'une mutation BRAF V600E/K et ayant été complètement réséqué ;
- Résection complète réalisée dans les 12 semaines précédant la randomisation ;
- Récupération totale suite à l'acte chirurgical de résection ;
- Score de performance ECOG 0 ou 1 ;
- Fonctions organiques adéquates (fonction rénale, fonction hépatique, fonction cardiaque, paramètres hématologiques).

L'âge moyen des patients inclus dans l'essai COMBI-AD était de 50,4 ans, 55% étaient des hommes. La proportion de stade IIIB et IIIC était plus importante (respectivement 41% et 40% dans la population totale) versus 19% de patients dans le stade IIIA.

Analyse de la représentativité de la population simulée

Les caractéristiques des patients de l'essai COMBI-AD ont été comparées à celles des essais sur les immunothérapies anti-PD1 (KEYNOTE-054 et CHECKMATE 238) :

- Age des patients : les patients dans l'essai sur les anti-PD1 étaient plus âgés avec un âge médian de 54 ans dans les deux bras de l'essai KEYNOTE-054 et de 56 ans dans le bras nivolumab et 54 ans dans le bras Ipilimumab de l'essai CHECKMATE 238.
- Stade du mélanome : une différence était également notée sur la répartition des stades du mélanome : le stade IIIC était sur-représenté par rapport au stade IIIB dans l'essai CHECKMATE 238, et c'était le seul essai à avoir des stades IV (18% dans le bras nivolumab).
- Statut BRAF : une différence est notée sur la proportion de statut BRAF dans les essais : l'essai COMBI-AD est réalisé exclusivement chez les patients avec une mutation ; cette proportion est de 41% dans le bras pembrolizumab de l'essai KEYNOTE-054 et 41% dans le bras nivolumab de l'essai CHECKMATE 238.

Le réseau RIC-Mel permet de comparer les caractéristiques des patients de l'essai COMBI-AD à celles des patients français en vie réelle.

Le réseau RIC-Mel (Recherche et l'Investigation Clinique sur le Mélanome) est une cohorte nationale de patients atteints de mélanome cutané, tout stade confondu et indépendamment de l'origine de la lésion primitive. Il permet de recenser la file active des patients pris en charge dans les centres participants (49 centres - Centres Hospitaliers, Centres de Lutte Contre le Cancer et Hôpital d'Instruction des Armées) depuis 2012. Au 9 avril 2018, 21 838 patients ont été inclus dans la base de données du réseau RIC-Mel. Les données de RIC-Mel présentent certaines limites à prendre en compte : biais de représentativité, statut mutationnel non renseigné pour 61% des patients, analyses réalisées en fonction du dernier stade mis à jour et non du stade à la première chirurgie.

Des différences sont notées entre les patients inclus dans l'essai COMBI-AD et simulés dans la modélisation par rapport à la population française en vie réelle :

- Les patients français en vie réelle sont plus âgés : entre 60 ans et 64 ans en moyenne, en fonction de la population choisie dans RIC-Mel (statut BRAF / quel que soit le statut).
- Une proportion de stade IIIC dans RIC-Mel (Population stade III, BRAF) plus importante que dans l'essai COMBI-AD.

Tableau 4. Caractéristiques des patients inclus dans les essais et dans une étude française. Source : rapport technique de l'industriel.

	COMBI-AD (N=870)		KEYNOTE-054 (N=1019)		CHECKMATE 238 (N=906)		RIC-Mel	
	Dabrafenib+trametinib (N=438)	Placebo (N=432)	Pembro. (N=514)	Placebo (N=505)	Nivo. (N=453)	Ipi. (N=453)	Stade III, BRAF (N=401)	Stade III (N=2115)
Genre (% hommes)	55%	55%	63%	60%	57%	59%	55%	54%
Age médian	50	51	54	54	56	54		
Age moyen (SD)	50,4 (14,2)	50,5 (13,1)	-	-	-	-	59,6	63,8
Stade du mélanome								
Stade III	100%	100%	100%	100%	81%	81%	100%	100%
Non précisé	1%	2%	-	-	-	-	26%	26%
Précisé :	99%	98%	100%	100%	100%	100%	74%	74%
Stade IIIA	19%	17%	16%	16%	0%	0%	19%	24%
Stade IIIB	39%	44%	46%	46%	44%	40%	34%	35%
Stade IIIC	42%	39%	38%	38%	56%	60%	48%	40%
Stade IV	-	-	-	-	18%	19%	-	-
Inconnu	-	-	-	-	1%	0%	-	-
Statut BRAF								
Inconnu	-	-	7%	6%	15%	10%	-	61%
Connu	100%	100%	93%	94%	85%	90%	100%	39%
Mutation V600	100%	100%	44%	49%	49%	48%	100%	49%
Muté autre	-	-	7%	7%				
Non muté	-	-	49%	45%	51%	52%	-	51%

Tableau 5. Caractéristiques des patients simulés. Source : rapport technique de l'industriel.

Paramètres	Valeur prise dans le modèle à l'initiation	Source
Age	50,4	COMBI-AD
Surface corporelle	1,83 m ²	Tanguy et al. Enquête décennale santé INSEE 2002/2003
Poids moyen femmes	65 kg	
Poids moyen hommes	80 kg	
% hommes	55%	COMBI-AD
BRAF V600 mutés	100%	COMBI-AD
Stade du mélanome	Pas de distinction du stade	

Analyse de la HAS

A partir des caractéristiques disponibles dans les études rapportées par l'industriel, la représentativité de la population simulée, par rapport aux patients français traités en vie réelle, semble acceptable : seul l'âge moyen semble moins élevé dans l'essai clinique par rapport à la population française (50 ans versus 60 ans) ainsi que la répartition entre les stades IIIB et IIIC du mélanome. Cependant, l'industriel estime que ces différences ne devraient pas impacter les résultats d'efficience étant donné que ces caractéristiques ne modifient pas l'effet du traitement de dabrafenib+trametinib sur la survie sans récurrence. En effet, d'après les analyses en sous-groupes réalisées dans l'essai COMBI-AD, le HR de dabrafenib+trametinib versus placebo n'est pas significativement différent entre les patients de moins ou plus de 65 ans, ou encore selon le stade du mélanome.

Par ailleurs, les patients inclus dans l'essai COMBI-AD ont été sélectionnés sur leur état de santé général (score ECOG 0 ou 1). Les résultats d'efficience estimés ne seront pas transposables à des patients ayant un état de santé dégradé ; sachant que ce score n'est pas connu dans la population française traitée en vie réelle.

Les paramètres d'entrée du modèle sur les caractéristiques de la population sont testés en analyse de sensibilité déterministe :

- Les variations de l'âge et du pourcentage d'hommes ne modifient pas les résultats d'efficience.
- Les variations du poids et de la surface corporelle ne modifient pas les résultats d'efficience.

5.3.2. Structure du modèle

► Type de modèle et états modélisés

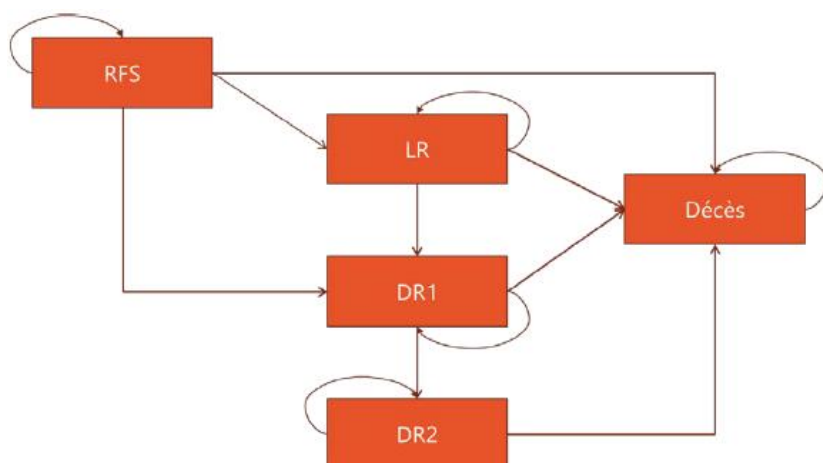
Le modèle développé pour l'évaluation économique est un modèle semi-markovien non homogène, avec 4 états de santé dans l'analyse de référence :

- sans récurrence ;
- récurrence locorégionale ;
- récurrence avec métastase à distance ;
- décès.

Ce type de modèle permet de prendre en compte dans les probabilités de transition :

- le temps écoulé depuis l'entrée du patient dans le modèle ;
- le temps écoulé depuis l'entrée du patient dans un état spécifique.

Une revue de la littérature a été réalisée afin de justifier ce choix de modèle par rapport à un modèle de type « aire sous la courbe » classique en oncologie. Un modèle de Markov est généralement préféré dans l'évaluation médico-économique des stratégies adjuvantes : 5 des 6 évaluations identifiées dans la littérature ont mis en œuvre un modèle de Markov, les 7 évaluations déposées auprès du NICE dans le traitement adjuvant d'autres cancers reposaient sur un modèle de Markov.

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

► Événements intercurrents du modèle

Événements indésirables.

Les événements indésirables pris en compte sont les EI de grades 3 et 4 liés au traitement adjuvant, avec un seuil d'incidence supérieur ou égal à 2% 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 dans l'état « sans récidive » (RFS).

Les EI observés dans l'essai COMBI-AD pour le bras placebo (ou surveillance active) sont également pris en compte.

Aucun EI n'est pris en compte après la fin du traitement adjuvant, ni au stade métastatique.

Arrêts de traitement

La durée de l'exposition au traitement adjuvant se base sur la durée moyenne du traitement observée chez les patients traités par dabrafenib+trametinib dans l'essai COMBI-AD (8,3 mois, SE= 0,19).

La même durée d'exposition est appliquée à pembrolizumab et nivolumab.

Instauration d'un traitement post-récidive

Deux types de récidives sont prises en compte : les récidives locorégionales et métastatiques à distance.

Après une récidive locorégionale, une intervention chirurgicale est réalisée pour tous les patients, avec l'hypothèse qu'aucun traitement adjuvant n'est administré (surveillance active pour tous les patients en analyse de référence). En analyse de sensibilité, la prise en compte de traitements adjuvants est testée d'après les parts de marché attendues par les experts cliniciens et fonction du traitement adjuvant pris avant récidive.

Après une récidive à distance (métastatique), les différents traitements existants sont pris en compte : les immunothérapies (pembrolizumab, nivolumab) et les thérapies ciblées (association dabrafenib+trametinib). Dans l'analyse de référence, la répartition des traitements en 1^{ère} ligne métastatique est fixée à partir :

- des données observées dans l'essai COMBI-AD pour estimer la répartition entre les classes thérapeutiques immunothérapies et thérapies ciblées ;
- d'une publication de l'INCA et des données du PMSI pour estimer la répartition au sein des immunothérapies entre pembrolizumab et nivolumab.

Des scénarios de répartitions alternatives sont explorés en analyse de sensibilité.

Analyse de la HAS

Structure du modèle

Le choix de la structure du modèle semi-markovien non homogène est justifié au regard de l'histoire naturelle de la maladie. En oncologie, dans l'évaluation des traitements au stade métastatique, le modèle généralement utilisé est le modèle à survie partitionnée ; cependant l'évolution de la maladie n'est pas la même dans le cadre de l'évaluation des traitements adjuvants. Dans ce cadre, les durées sans événement, notamment la survie globale, sont longues et les résultats observés dans les essais ne sont pas matures (à ce jour il n'y a pas de données de survie globale pour dabrafenib+trametinib).

Par ailleurs, le modèle de Markov est plus flexible et permet de distinguer des états de santé par type de récurrence (locorégionale ou métastases à distance) ; la survenue et le type de récurrence étant des facteurs pronostiques déterminants de la survie chez les patients atteints d'un mélanome de stade III.

La pathologie à modéliser s'apparente ainsi plus à une pathologie chronique avec plusieurs états de santé. Le modèle de Markov captant l'évolution de la maladie et l'impact sur la survie est davantage adapté dans ce cadre.

Le modèle mis en œuvre intègre une 2^{ème} ligne de traitement au stade métastatique à distance (état « DR2 »). Compte tenu des incertitudes sur les données intégrées dans cet état (tant en termes de survie après un traitement adjuvant, qu'en termes de distribution des traitements), il avait été demandé lors de l'échange technique de supprimer cet état dans l'analyse de référence. Or, l'industriel a maintenu cet état dans la structure du modèle, sans y appliquer de coût et d'utilité en analyse de référence. Cet état DR2 consiste par conséquent en un état « fantôme » avec des patients qui transitent dans cet état. Selon le moment de la simulation, jusqu'à 10% des patients peuvent être dans cet état, sans qu'aucun coût ou qualité de vie ne leur soit appliqué. Il était attendu que d'autres données soient utilisées dans l'état DR1 pour ne plus considérer de transition dans l'état DR2. L'impact de ce choix dans la structure du modèle n'est pas connu, en particulier sur la validité du nombre de patients et l'incertitude apportée par ce choix ne peut pas être quantifiée.

Événement indésirables

Les EI chronique pouvant survenir avec le traitement par immunothérapie ne sont pas pris en compte. Ce choix est conservateur.

Les auteurs indiquent que les données retenues pour estimer les fréquences de survenue des EI sont en défaveur de l'association dabrafenib+trametinib comparativement aux autres traitements évalués. Cependant, seulement 35% des événements survenus au cours de l'essai COMBI-AD sont modélisés ce qui est faible.

Concernant la surveillance active, les fréquences d'EI modélisées interrogent dans la mesure ou la sélection des EI telle que présentée par l'industriel indiquait retenir uniquement les EI liés au traitement et que les patients sous surveillance active ne reçoivent pas de traitement actif mais présentent des EI.

Par ailleurs, les éléments mentionnés dans le rapport technique et le document de réponse à l'échange technique ne sont pas concordants et il n'est pas possible de savoir comment sont appliqués les EI dans le modèle (1^{er} cycle, sur plusieurs cycles ou sur 1 an pour certains EI).

5.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

Une durée de simulation de 48 ans a été retenue dans l'analyse de référence.

En analyse de sensibilité, des durées de simulation plus courtes (3, 5, 10, 20, 30 ans) et plus longue (60 ans) sont testées.

Durée des cycles du modèle

La durée d'un cycle dans le modèle est de 2 mois, permettant de considérer les différentes durées de cycle d'administration propres à chaque traitement. Une correction de demi-cycle a été intégrée pour le calcul des coûts et des résultats de santé.

Hypothèses d'extrapolation des données disponibles

Courbes de survie pour la surveillance active

Les données de survie observées dans l'essai COMBI-AD pour le bras surveillance active (courbes de Kaplan-Meier, suivi médian de 39,6 mois) ont été extrapolées en faisant l'hypothèse qu'elles suivent une distribution statistique théorique, permettant leur extrapolation au-delà de la période de suivi.

22 distributions ont été testées.

Courbes de survie pour les autres comparateurs

L'extrapolation des courbes de survie des autres comparateurs est réalisée en appliquant un effet traitement à partir des courbes de survie extrapolées pour la surveillance active.

L'hypothèse de proportionnalité des risques est testée pour chacun des comparateurs versus la surveillance active, à partir de l'inspection des courbes du logarithme de risque cumulé et du test des résidus de Schoenfeld :

- Cette hypothèse n'est pas vérifiée pour l'association dabrafenib+trametinib : l'effet traitement varie au cours du temps avec un effet favorable sur le court-moyen terme puis une convergence des risques avec la surveillance active.
- Les auteurs considèrent cette hypothèse vérifiée pour pembrolizumab : les courbes du logarithme de risque cumulé de pembrolizumab et surveillance active se croisent à deux reprises ; cependant le test de Schoenfeld indique une interaction entre l'effet traitement et le temps non significative.
- Cette hypothèse est vérifiée pour nivolumab par transitivité : l'hypothèse des risques proportionnels de nivolumab versus ipilimumab est acceptée ainsi que pour ipilimumab versus la surveillance active.

Dans ce contexte de vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques avec des résultats différents en fonction du comparateur, les effets traitement associés à chaque comparateur versus la surveillance active sont estimés à partir de méta-analyses en réseau en testant deux méthodes :

- Des HR constants dans le temps avec l'hypothèse de proportionnalité des risques ;
- Des HR variant dans le temps avec la méthode des polynômes fractionnaires.

Dans l'analyse de référence, l'extrapolation de la courbe de survie sans récurrence (RFS) est réalisée en supposant :

- un effet traitement variant au cours du temps pour l'association dabrafenib+trametinib (méthode des polynômes fractionnaires) ;
- un effet traitement constant dans le temps pour pembrolizumab et nivolumab.

Une analyse complémentaire est réalisée en appliquant une méthode homogène pour tous les comparateurs : estimation des effets traitements associés à chaque comparateur versus la surveillance active variant au cours du temps, à partir de la méthode des polynômes fractionnaires.

Analyse de la HAS

La durée de simulation

Une durée de simulation de 48 ans permet de prendre en compte l'ensemble des différentiels de coûts et de résultats : après 48 années de modélisation, moins de 5% des patients sont encore vivants.

La durée des cycles

La durée des cycles ne correspond pas aux différentes durées de cycle d'administration propres à chaque traitement (pembrolizumab : administration toutes les 3 semaines ; nivolumab : administration toutes les 2 semaines).

Le choix d'une durée de cycle de 2 mois a été justifié par une rapidité d'exécution du modèle. L'impact de ce choix sur les résultats est considéré faible.

Les hypothèses d'extrapolation

L'ajustement et l'extrapolation de la courbe de survie sans récurrence (RFS) de la surveillance active observée dans l'essai COMBI-AD par une distribution statistique est conforme méthodologiquement. La démarche pour sélectionner la distribution statistique la plus appropriée est clairement présentée.

Le test de l'hypothèse de proportionnalité des risques est clairement présentée et justifiée pour chaque comparateur. En revanche, au vu de la courbe du logarithme de risque cumulé de pembrolizumab croisant à deux reprises celle de la surveillance active, et des résultats de l'essai de la méthode des polynômes fractionnaires montrant un impact du choix de la méthode (en particulier à court terme) l'hypothèse de proportionnalité des risques ne peut pas être considérée comme vérifiée pour pembrolizumab. L'effet traitement de pembrolizumab versus la surveillance active ne peut ainsi pas être considéré comme constant dans le temps et son estimation à partir de la méthode des polynômes fractionnaires doit être privilégiée. Si cette hypothèse est vérifiée, il n'est pas attendu d'impact de l'utilisation d'une méthode d'estimation alternative (l'effet traitement estimé sera relativement constant au cours du temps).

5.3.4. Estimation des probabilités de transition

Pour chaque état de santé, les probabilités de transition sont estimées en deux étapes :

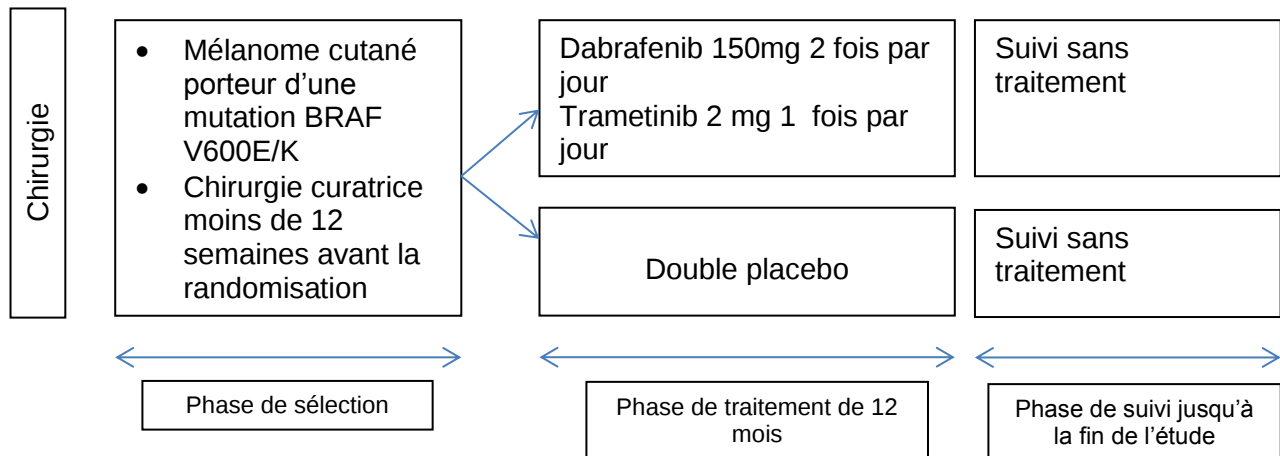
1. Estimation de la courbe de survie associée à chaque traitement ;
2. Application de taux d'événements sous-jacents sur cette courbe de survie (répartition des événements).

► Sources de données

Essai COMBI-AD

L'essai thérapeutique COMBI-AD est une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle *versus* placebo évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association dabrafenib+trametinib chez des patients adultes présentant un mélanome cutané de stade III porteur d'une mutation BRAF V600E/K après résection complète.

L'évaluation du patient devait être complétée dans les 28 jours précédant la randomisation.

Figure 2. Schéma de l'étude COMBI-AD. Source : rapport technique de l'industriel.

Au moment de cutt-off, la durée médiane de suivi des patients inclus dans l'étude était de 34 mois dans le groupe dabrafenib+trametinib et de 33 mois dans le groupe placebo.

L'objectif de l'étude est de mesurer l'efficacité de l'association dabrafenib+trametinib comparée à celle d'un double placebo. L'efficacité est mesurée selon l'analyse du critère principal à savoir la survie sans récurrence (RFS) définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une récurrence par l'investigateur ou, du décès du patient (toutes causes confondues), selon l'évènement arrivant en premier.

L'essai clinique COMBI-AD sur lequel s'appuie la présente demande de remboursement de l'association dabrafenib+trametinib a été mis en place de manière à estimer les bénéfices de l'association selon le stade de la pathologie. La stratification est prévue au protocole selon les stades IIIA, IIIB et IIIC. L'analyse de référence s'appuie sur les résultats de l'essai COMBI-AD tous stades confondus.

Comparaison indirecte

L'essai COMBI-AD comprenait un bras placebo (absence de traitement actif) permettant de comparer l'association dabrafenib+trametinib à la stratégie de surveillance active, stratégie majoritairement privilégiée à l'heure actuelle.

Pour estimer et modéliser l'efficacité relative en termes de survie sans rechute (RFS) comparativement aux autres traitements adjuvant du mélanome, les auteurs ont réalisé une comparaison indirecte via une méta-analyse en réseau (MAR).

L'objectif de cette MAR était d'estimer l'effet relatif de l'association dabrafenib+trametinib comparativement aux interventions concurrentes (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, vemurafenib, la chimiothérapie et les interférons) en termes de RFS de survie globale (OS) et de survie sans métastase à distance (DMFS), chez les patients atteints d'un mélanome BRAF positif, à haut risque de récurrence, après résection complète.

Le haut risque de récurrence a été défini *a priori* comme les patients avec un mélanome de stade IIb, IIc, IIIa, IIIB ou IIIC selon les critères de l'AJCC-7. Pour les besoins de la MAR, considérant le peu de données disponibles, la population d'étude a été définie indépendamment du statut mutationnel BRAF, sous l'hypothèse que les effets observés dans la population de la MAR s'appliqueraient à la population de l'indication (BRAF positif).

Des analyses dans les sous-groupes avec un mélanome de stade III et présentant une mutation BRAF ont été conduites.

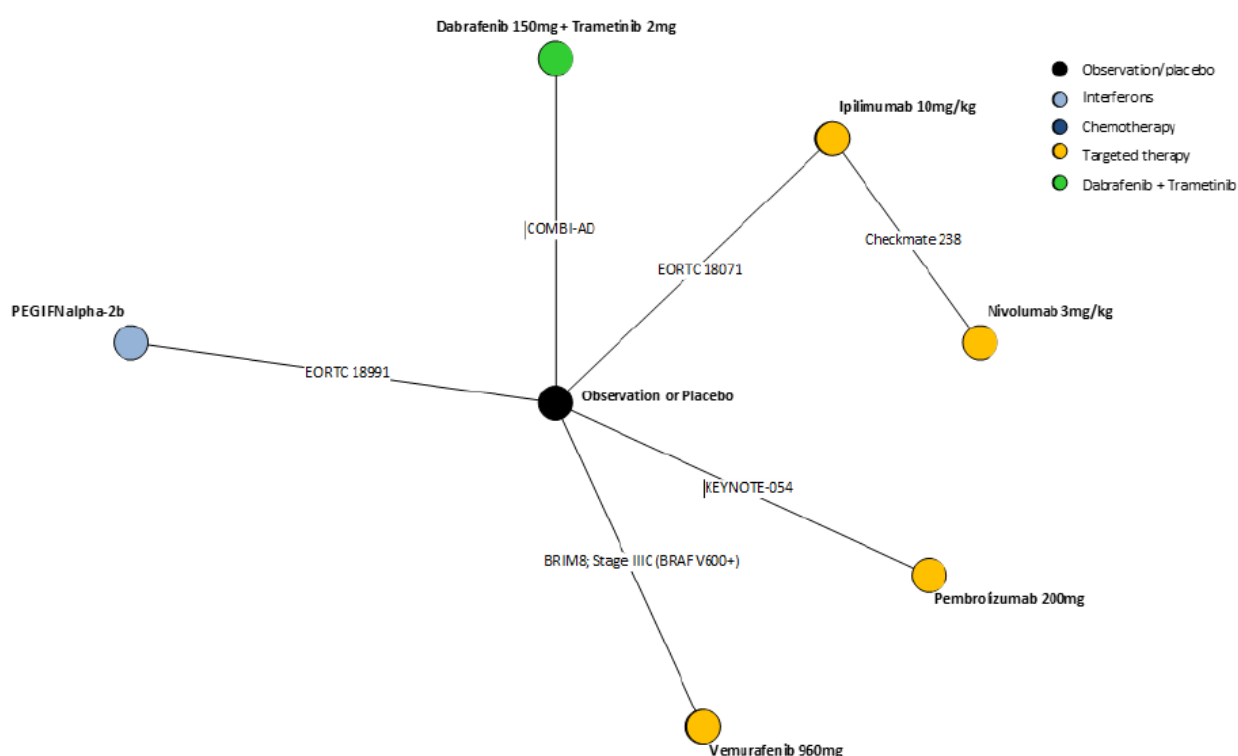
Une revue systématique de la littérature a été conduite pour identifier les essais cliniques randomisés qui évaluaient :

- la RFS, la DMFS et l'OS comme critères d'efficacité,
- les événements indésirables (EI) toutes cause, les EI liés au traitement, les EI graves, ainsi que les arrêts de traitements liés aux EI comme critères de tolérance,

chez les patients atteints d'un mélanome cutané de stade III après résection complète.

Le réseau finalement retenu pour l'analyse de référence de l'évaluation économique est composé de 6 essais portant sur 6 interventions qui rapportaient des données de RFS dans le mélanome de stade III indépendamment du statut mutationnel BRAF. Le réseau est présenté Figure 3.

Figure 3 : réseau de la méta-analyse retenue en analyse de référence pour la RFS. Source : rapport technique de l'industriel.



Le seul traitement ayant une AMM et un remboursement en France dans le traitement du mélanome adjuvant est l'interféron faible dose. Celui-ci n'apparaît pas dans le réseau faute de données cliniques spécifiques aux patients atteints de mélanome de stade III.

Sur l'ensemble des essais ainsi inclus, aucune covariable d'interaction avec l'effet traitement n'est attendue, hormis le stade de la pathologie. L'industriel note que le stade de la pathologie constituait le principal facteur de stratification des essais inclus dans le réseau finalement retenu ce qui devrait en assurer la bonne mesure de l'impact sur les résultats cliniques. La répartition des stades dans les principaux essais de la comparaison indirecte est présentée Tableau 7.

La comparabilité des bras placebo des différents essais a été discutée. L'industriel conclut à un suivi semblable entre les bras placebo des essais. En outre, les données de RFS des bras placebo ont été comparées dans les 3 essais au centre du réseau permettant de relier les comparateurs de l'évaluation médico-économique au bras placebo (COMBI-AD, KEYNOTE 054 et EORTC 18071). Les résultats de cette comparaison naïve sont présentés Tableau 6.

Tableau 6 : pourcentages de RFS au cours du temps dans les bras placebo des essais. Source : rapport technique de l'industriel.

	6 mois	1 an	2 ans	3 ans
COMBI-AD	68%	55%	44%	39%
KEYNOTE 054	73%	60%	-	-
EORTC 18071	69%	56%	44%	35%

Tableau 7 : répartition des stades du mélanome dans les principaux essais de la comparaison indirecte. Source : rapport technique de l'industriel.

Essai / bras de comparaison	Nombre de patients avec un mélanome de stade III	Répartition des sous-stades N (%)		
		IIIA	IIIB	IIIC
COMBI-AD*				
Association dabrafenib+trametinib	438	83 (19%)	169 (39%)	181 (42%)
Placebo	432	71 (17%)	187 (44%)	166 (39%)
Tous	870	154 (18%)	356 (42%)	347 (40%)
KEYNOTE-054				
Pembrolizumab	514	80 (16%)	237 (46%)	197 (38%)
Placebo	505	80 (16%)	230 (46%)	195 (39%)
Tous	1 019	160 (16%)	467 (46%)	392 (38%)
EORTC 18071				
Ipilimumab	475	98 (21%)	182 (38%)	195 (41%)
Placebo	476	98 (21%)	182 (38%)	196 (41%)
Tous	951	196 (21%)	364 (38%)	391 (41%)
Checkmate 238				
Nivolumab	367	0	163 (44%)	204 (56%)
Ipilimumab	366	0	148 (40%)	218 (60%)
Tous	733	0	311 (42%)	422 (58%)

* Pour 13 des patients inclus dans l'essai COMBI-AD, le sous-stade n'était pas spécifié, de manière similaire entre les deux bras. La répartition a donc été établie chez les patients dont le sous-stade était connu

Les caractéristiques des 4 principaux essais sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8. Caractéristiques des principaux essais cliniques retenus pour la comparaison indirecte. Source : à partir du rapport industriel.

	COMBI-AD	KEYNOTE-054	EORTC 18071	Checkmate 238
Population	Mélanome de stade III avec mutation BRAF V600E/K après résection complète ECOG 0-1	Mélanome de stade IIIA, IIIB ou IIIC après résection complète ECOG 0-1	Mélanome de stade IIIA, IIIB ou IIIC après résection complète ECOG 0-1	Mélanome de stade IIIB/C ou de stade IV après résection complète ECOG 0-1
Design de l'essai	Etude de phase III randomisée, multicentrique, en double aveugle	Etude de phase III randomisée, multicentrique, en double aveugle	Etude de phase III, multicentrique randomisée en double-aveugle	Etude de phase III randomisée, multicentrique, en double aveugle
Compareurs	- dabrafenib+trametinib - double placebo	- pembrolizumab - placebo	- ipilimumab - placebo	- nivolumab - ipilimumab
Médiane de suivi	2,8 ans	15,1 mois	2,74 ans	19,5 mois
Age, en médiane (≥ 65 ans)	Bras dabrafenib+trametinib : 50 ans (19%) Bras placebo : 51 ans (17%)	Bras pembrolizumab : 54 ans (24%) Bras placebo : 54 ans (25%)	Bras ipilimumab : 51 ans (NR) Bras placebo : 52 ans (NR)	Bras nivolumab : 56 ans (NR) Bras ipilimumab : 54 ans (NR)
Statut BRAF	Bras dabrafenib+trametinib : - muté 100% - non muté 0% - inconnu 0% Bras placebo : - muté 100% - non muté 0% - inconnu 0%	Bras pembrolizumab : - muté 48% - non muté 45% - inconnu 7% Bras placebo : - muté 52% - non muté 42% - inconnu 6%	NR	Bras nivolumab : - muté 41% - non muté 43% - inconnu 15% Bras ipilimumab : - muté 43% - non muté 47% - inconnu 10%
RFS	HR=0,47 [0,39 ; 0,58] vs placebo	HR=0,57 [0,43 ; 0,74] vs placebo	HR=0,76 [0,64 ; 0,89] vs placebo	sous-groupe IIIB/C HR=0,65 [0,51 ; 0,82] vs ipilimumab

L'hypothèse de proportionnalité des risques a été discutée pour chaque traitement de l'évaluation médico-économique par le biais :

- De la transformation LogLog des courbes de Kaplan-Meier ;
- Des résidus de Schoenfeld.

Dabrafenib+trametinib

Figure 4 : Transformation LogLog des courbes de Kaplan-Meier – COMBI-AD. Source : rapport technique de l'industriel.

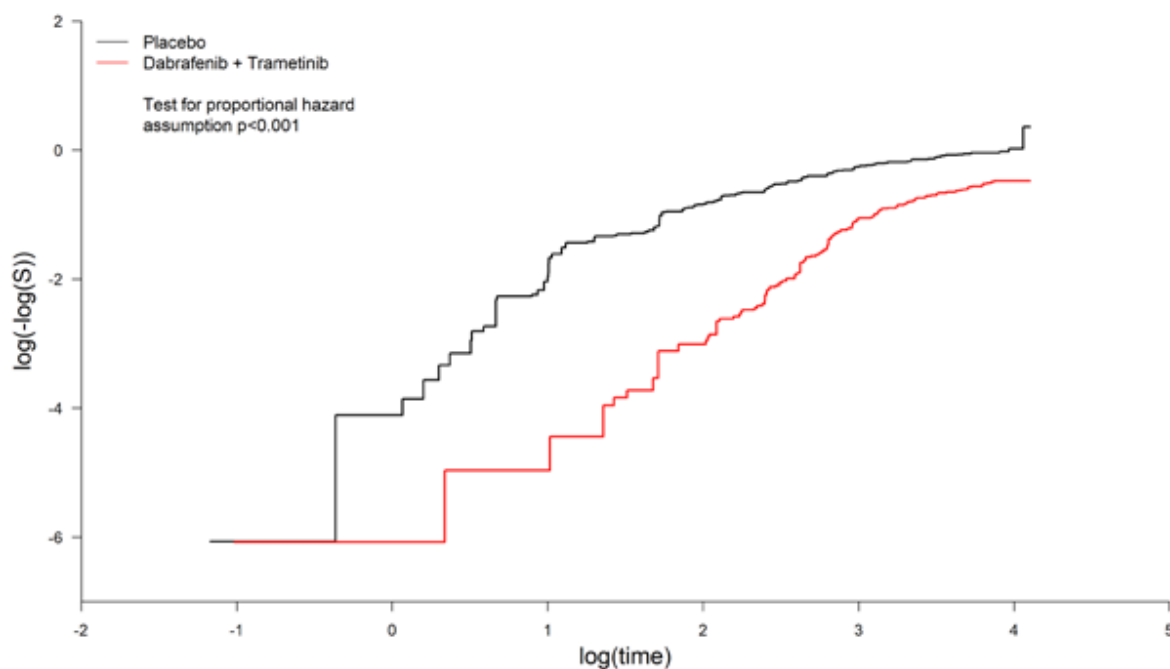
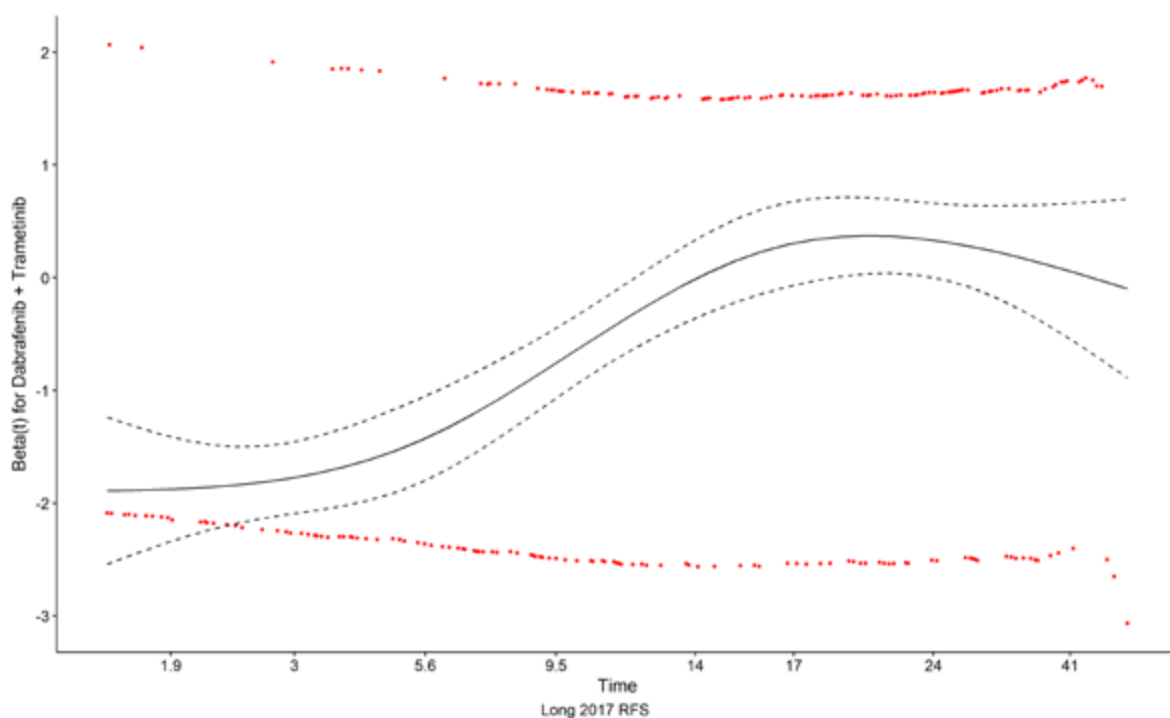


Figure 5 : Résidus de Schoenfeld – COMBI-AD. Source : rapport technique de l'industriel.



L'industriel conclut au rejet de l'hypothèse de proportionnalité des risques pour l'association dabrafenib+trametinib à partir :

- des courbes de loglog jointes à gauche et présentant un écart au centre et plus resserré à droite.
- le test des résidus de Schoenfeld mettant en avant une interaction entre l'effet traitement et le temps ($p < 0,001$), avec un effet traitement favorable à l'association sur le court terme, puis une convergence des risques dans le temps.

Pembrolizumab

Figure 6 : Transformation LogLog des courbes de Kaplan-Meier – KEYNOTE-054. Source : rapport technique de l'industriel.

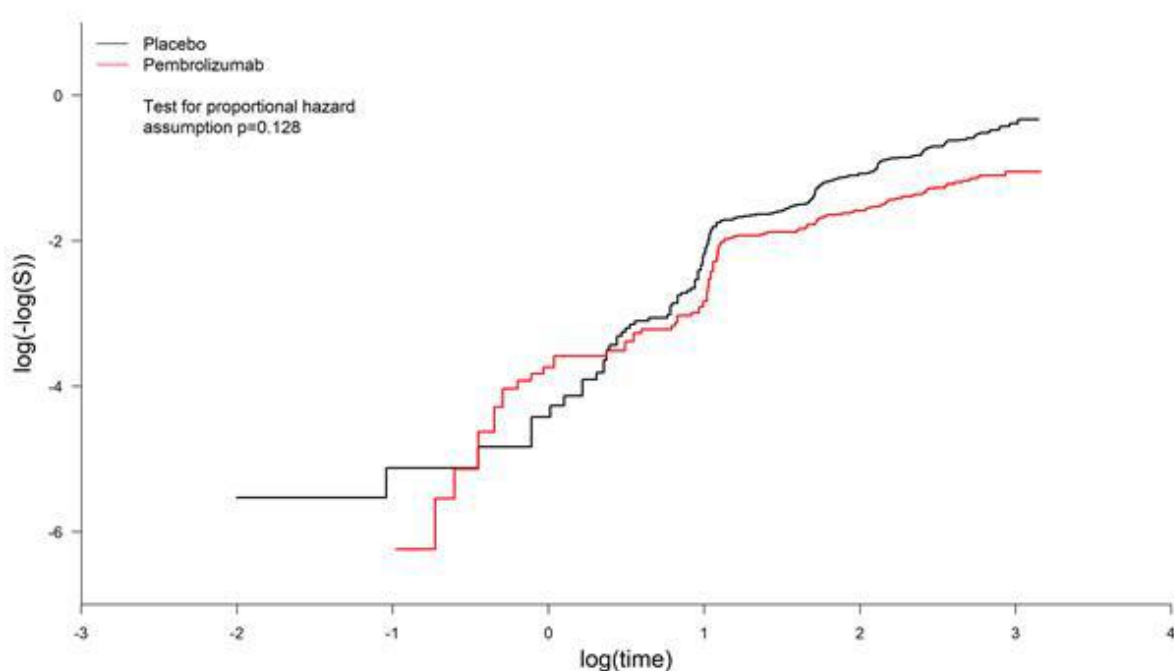
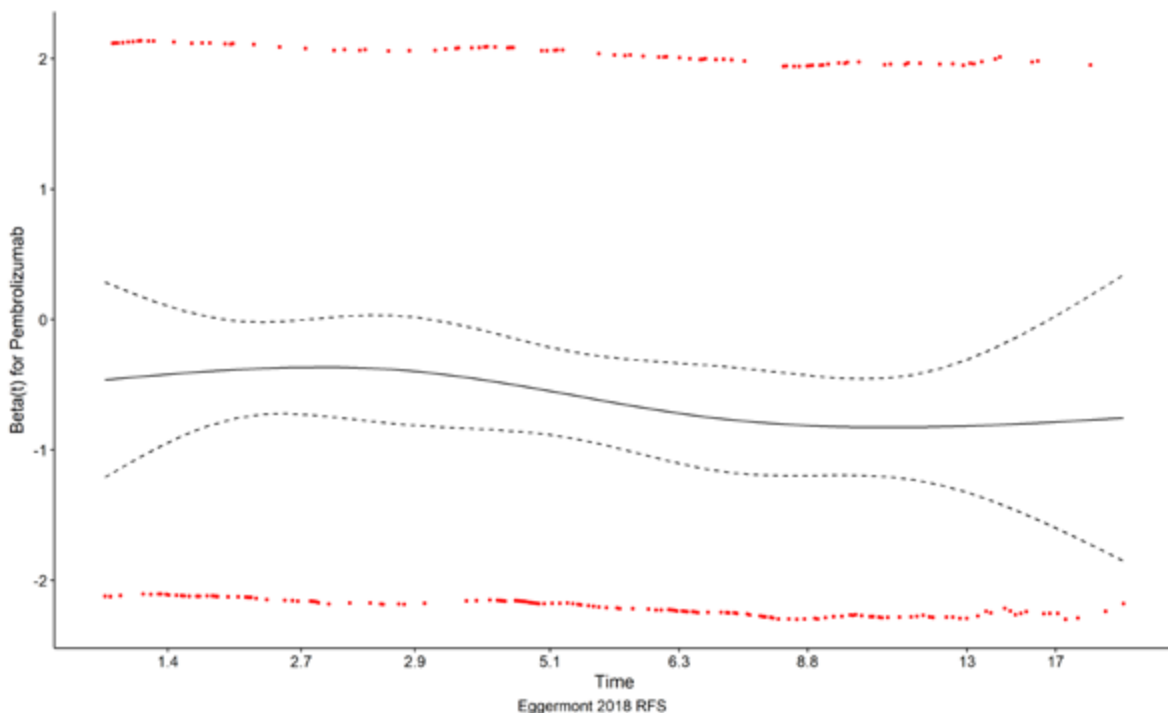


Figure 7 : Résidus de Schoenfeld – KEYNOTE-054. Source : rapport technique de l'industriel.

Pour pembrolizumab, l'industriel estime que la transformation LogLog des courbes de Kaplan-Meier ne permet pas de conclure a priori sur la validité des hasards proportionnels versus surveillance active. Bien que les courbes se croisent deux fois, il estime qu'au-delà, les courbes tendent à être parallèles, avec un écart qui s'accroît relativement faiblement au cours du temps entre les deux stratégies. L'analyse des résidus de Schoenfeld montre un effet traitement favorable à pembrolizumab, avec une courbe relativement stable au cours du temps : le test des résidus de Schoenfeld ne met pas en avant d'interaction entre l'effet traitement et le temps ($p = 0,128$).

L'hypothèse des hasards proportionnels de pembrolizumab versus surveillance active est donc acceptée par l'industriel. Il précise néanmoins qu'étant donné la valeur de la p-value associée au test (proche de 10%), une méthodologie alternative peut toutefois être explorée.

Nivolumab

Pour nivolumab, les données cliniques disponibles ne permettaient pas de disposer d'une comparaison directe avec la surveillance active. La validité de l'hypothèse des hasards proportionnels versus surveillance active a donc été vérifiée en deux étapes :

- validité pour la comparaison de nivolumab à ipilimumab : essai Checkmate 238,
- validité pour la comparaison d'ipilimumab à la surveillance active : essai EORTC 18071.

Figure 8 : Transformation LogLog des courbes de Kaplan-Meier – Checkmate 238. Source : rapport technique de l'industriel.

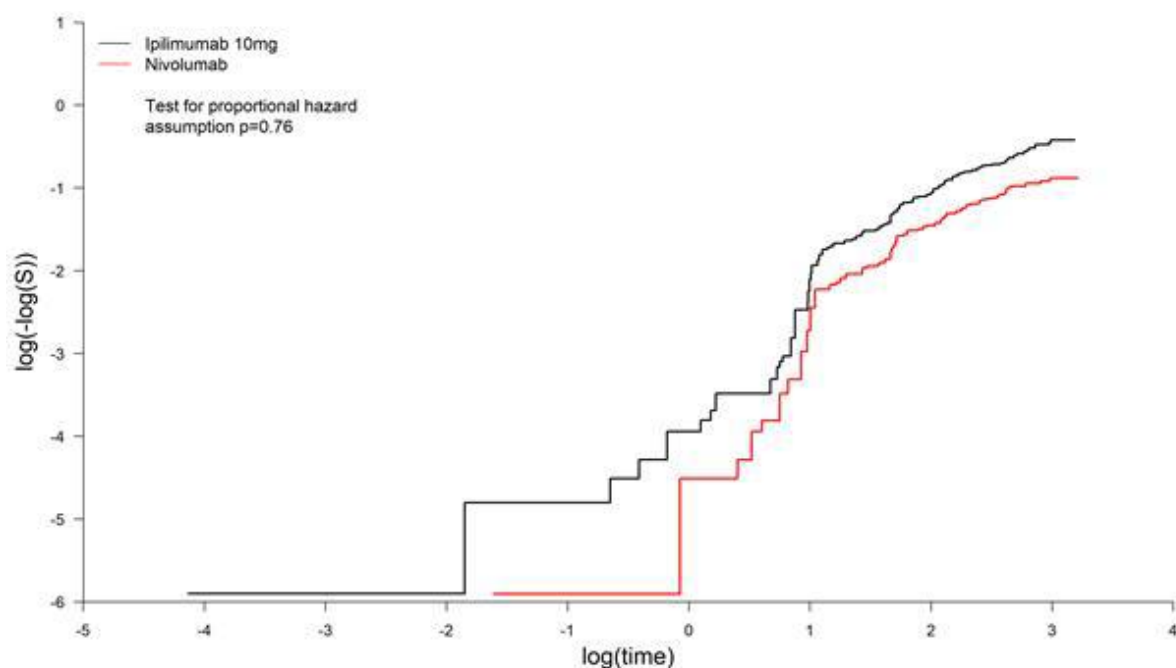
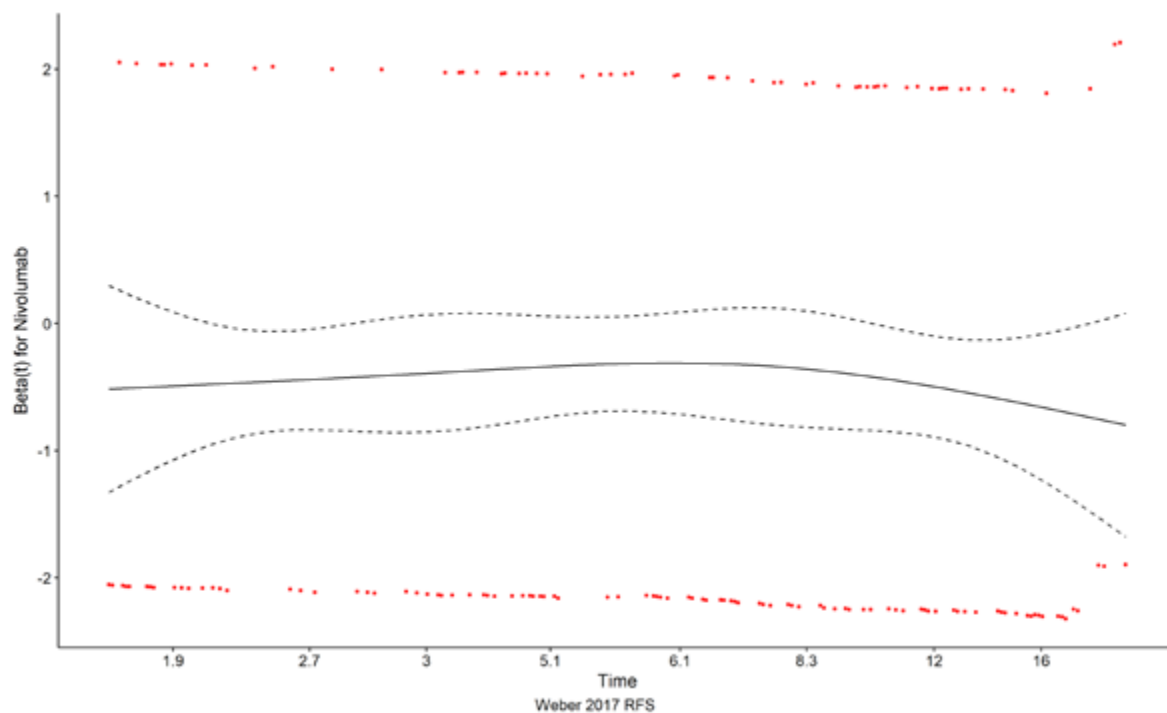


Figure 9 : Résidus de Schoenfeld – Checkmate 238. Source : rapport technique de l'industriel.



Pour l'essai Checkmate 238, l'industriel estime que la transformation LogLog des courbes de Kaplan-Meier tend à mettre en avant la validité des hasards proportionnels versus ipilimumab. Cependant, il note que si les courbes ne se croisent pas elles ne sont pas pour autant parallèles.

L'analyse des résidus de Schoenfeld montre un effet traitement favorable à nivolumab, avec une courbe stable au cours du temps. Cette stabilité est validée par le test des résidus de Schoenfeld, qui ne met pas en avant d'interaction entre l'effet traitement et le temps : $p = 0,760$.

L'hypothèse des hasards proportionnels versus ipilimumab est donc acceptée pour nivolumab.

Figure 10 : Transformation LogLog des courbes de Kaplan-Meier – EORTC 18071. Source : rapport technique de l'industriel.

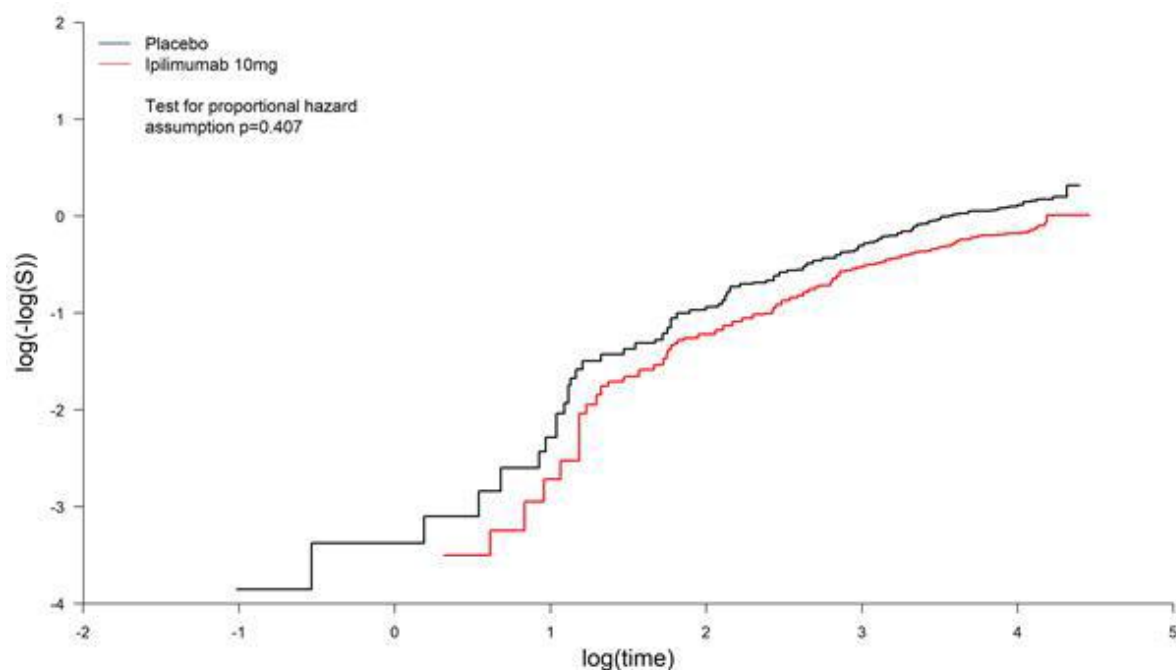
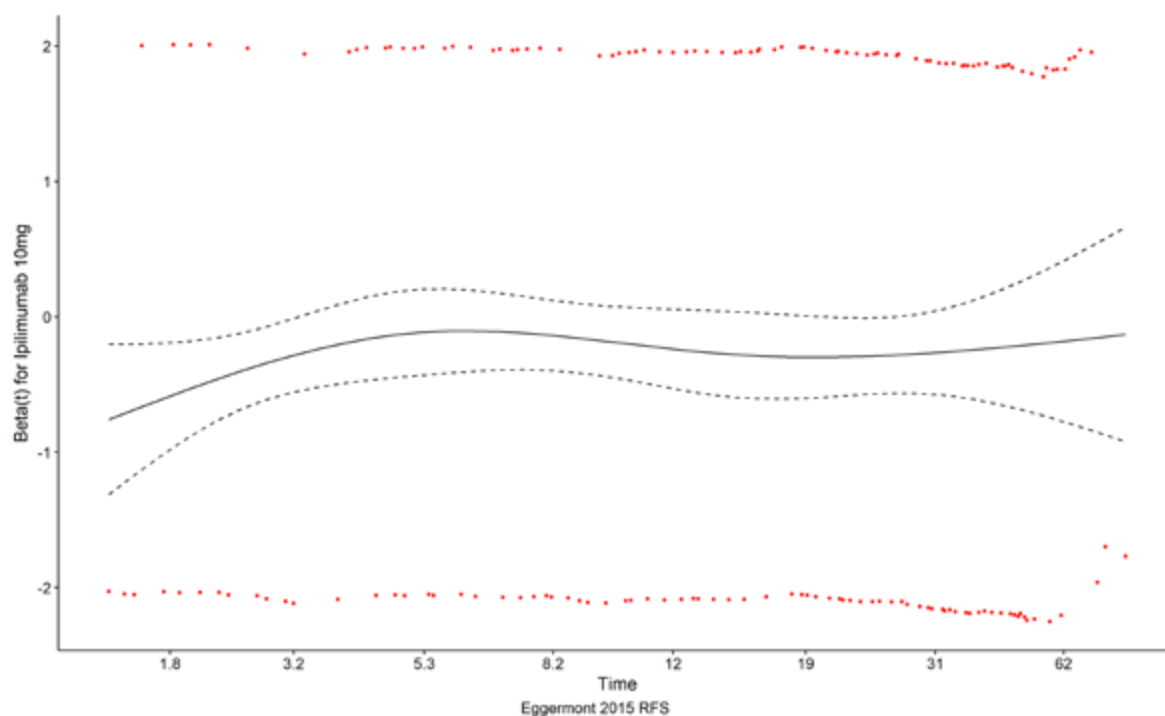


Figure 11 : Résidus de Schoenfeld – EORTC 18071. Source : rapport technique de l'industriel.



Pour l'essai EORTC 18071, la transformation LogLog des courbes de Kaplan-Meier valide l'hypothèse des hasards proportionnels de l'ipilimumab versus surveillance active avec des courbes parallèles sur l'ensemble de l'horizon temporel. Cette stabilité est validée par le test des résidus de Schoenfeld, qui ne met pas en avant d'interaction entre l'effet traitement et le temps ($p = 0,407$).

Au final, l'industriel conclut que l'hypothèse des hasards proportionnels versus surveillance active est validée pour les immunothérapies (nivolumab, pembrolizumab), et réfutée pour l'association dabrafenib+trametinib.

Ainsi, l'analyse de référence de l'industriel se fonde sur :

- Les Hazard-Ratios estimés versus surveillance active pour les immunothérapies ;
- Les polynômes fractionnaires¹, établissant le Hazard-Ratio de l'association dabrafenib+trametinib versus surveillance active au cours du temps.

Dans l'objectif d'évaluer les limites associées à cette méthodologie, l'industriel a conduit une analyse complémentaire est également proposée. Elle repose sur l'exploitation des polynômes fractionnaires versus surveillance active pour l'ensemble des nouveaux traitements adjuvants (association dabrafenib+trametinib, nivolumab, pembrolizumab). Dans cette approche, une méthodologie homogène est donc appliquée à l'ensemble des comparateurs actifs.

Analyse de la HAS

Compte tenu des limites soulevées par l'industriel dans la procédure de validation de l'hypothèse de proportionnalité des risques, en particulier pour le pembrolizumab, et dans l'optique de privilégier une approche homogène entre les différents traitements comparés, l'analyse complémentaire reposant sur la méthode des polynômes fractionnaires sera considérée comme l'analyse de référence.

Dans le cadre de la comparaison indirecte fondée sur la méthode des polynômes fractionnaires, plusieurs polynômes de 1er et de 2ème ordre ont été ajustés pour extrapoler l'évolution du HR au cours du temps versus surveillance active pour chacune des stratégies comparée.

Suivant les recommandations de Jansen et al, la sélection du polynôme le plus approprié a été faite par le biais du DIC (Deviance Information Criterion). Selon ce critère, le modèle le mieux adapté et finalement considéré en analyse de référence est le polynôme fractionnaire de Weibull de 2ème ordre ($P1 = 0$, $P2 = -0,5$).

Données introduites dans le modèle

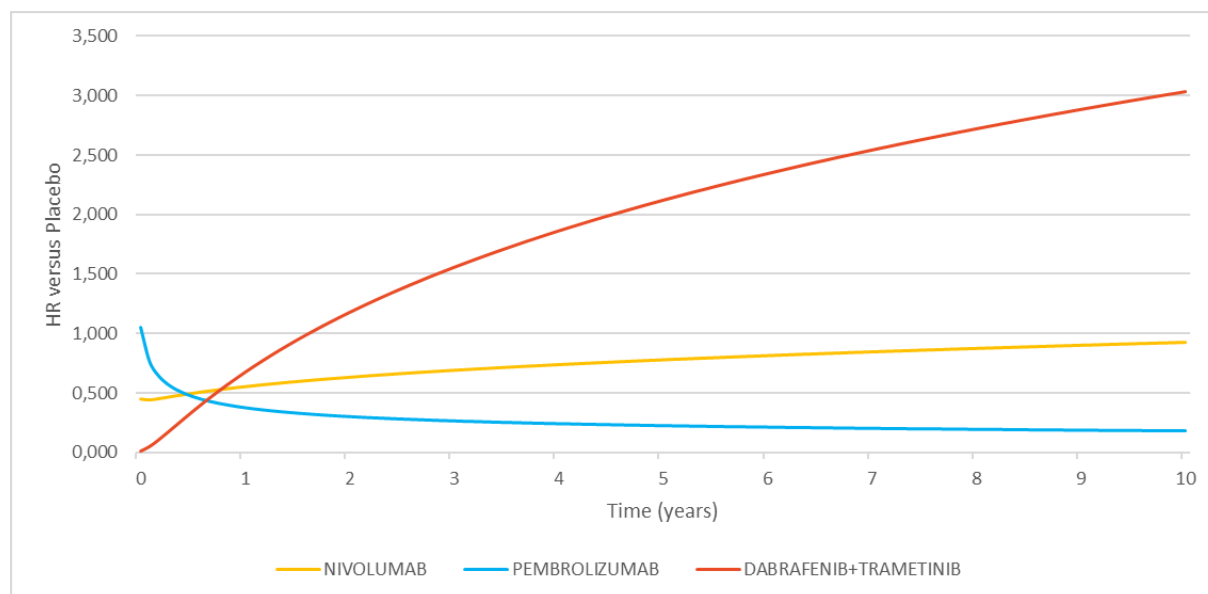
La comparaison indirecte fondée sur les polynômes fractionnaires estime :

- Pour le pembrolizumab,
 - à court-terme, des risques similaires à la surveillance active ;
 - une décroissance abrupte du Hazard-Ratio (HR) à 0,390 à un an ;
 - le HR converge ensuite vers 0,110 environ à plus long terme.
- Pour le nivolumab,
 - un HR de 0,451 à court-terme ;
 - une croissance progressive dans le temps jusqu'à 0,779 à cinq ans ;
 - le HR diverge ensuite progressivement et dépasse la valeur de référence 1 à partir de 13 ans environ.
- Pour l'association dabrafenib+trametinib,
 - le HR est estimé à moins de 0,1 à très court terme ;
 - ce HR augmente ensuite de manière abrupte pour atteindre 1,14 à deux ans ;
 - il diverge progressivement pour les horizons temporels plus éloignés.

Ces évolutions des HR dans le temps sont présentées Figure 12.

¹ Les polynômes fractionnaires, qui documentent l'évolution du Hazard-Ratio de la stratégie considérée versus surveillance active au cours du temps et qui permettent d'outrepasser l'hypothèse des hasards proportionnels. L'implémentation de ces polynômes a respecté le cadre méthodologique défini par Jansen et al en 2011

Figure 12 : Résultats de la comparaison indirecte : évolution des Hazard-Ratios dans le temps estimés par la méthode des polynômes fractionnaires. Source : rapport technique de l'industriel.



Analyse de la HAS

Comparaison indirecte

La méthode mise en œuvre pour réaliser la comparaison indirecte retenue pour l'évaluation médico-économique est détaillée par les auteurs. La stratégie de recherche documentaire et les critères de sélection des études utilisées sont présentés et les rapports de la revue de la littérature et de la comparaison indirecte sont fournis. Les risques de biais pour chacune des études sont mentionnés.

En revanche, le détail des données sources des essais KEYNOTE-054, EORTC 18071 et Checkmate 238, ayant servi à conduire la comparaison indirecte, n'est rapporté que de façon partielle. En particulier, les éléments relatifs aux différents essais retenus permettant de justifier et d'alimenter la discussion sur les variables modificatrices de l'effet traitement manquent.

A ce titre, seul le stade du mélanome est considéré par l'industriel comme covariable d'interaction avec l'effet traitement. Son argument selon lequel le stade de la maladie constitue le principal facteur de stratification des essais inclus dans le réseau devrait assurer une bonne mesure de l'impact sur les résultats est discutable. La répartition des différents stades dans les essais (Tableau 7) n'est pas entièrement comparable, en particulier concernant les deux essais permettant de relier nivolumab au réseau : EORTC 18071 et Checkmate 238, ce dernier essai n'ayant pas inclus de stades IIIA. Les résultats de la comparaison indirecte, avec nivolumab en particulier, sont donc fortement incertains.

De façon générale, la comparaison indirecte repose sur des données limitées avec un réseau pauvre présentant un essai par comparaison et aucune boucle n'est possible ne permettant pas d'explorer les potentielles sources d'hétérogénéité.

L'hypothèse de proportionnalité des risques n'étant pas vérifiée pour l'association dabrafenib+trametinib et discutable pour le pembrolizumab, afin de privilégier une approche homogène pour l'ensemble des traitements comparés, l'analyse fondée sur la comparaison indirecte menée via la méthode des polynômes fractionnaires sera considérée en analyse de référence.

► Estimation des probabilités de transition de l'état sans récurrence RFS

Estimation des courbes de survie sans récurrence de la surveillance active et des comparateurs

La courbe de survie sans récurrence (RFS) de la surveillance active est estimée en ajustant et extrapolant la courbe de Kaplan Meier observée dans l'essai COMBI-AD à partir d'une fonction paramétrique.

Les fonctions paramétriques qui sont les plus pertinentes sont des fonctions statistiques tenant compte d'une proportion de patients guéris (cure model), ce qui est cohérent avec le contexte clinique de la pathologie : à ce stade de la pathologie, la majorité des récurrences se produit dans la 1^{ère} année, puis le risque diminue progressivement pour être inférieur à 5% après 3 ans.

La fonction paramétrique a été sélectionnée à partir de sa qualité d'ajustement avec les données observées (critères AIC et BIC) et la plausibilité clinique. En analyse de référence, le modèle Log-Logistic (U) Cure a été retenu pour la RFS de la surveillance active. Les autres modèles sont testés en analyse de sensibilité.

Pour estimer les courbes de RFS des comparateurs (dabrafenib+trametinib, pembrolizumab et nivolumab), les effets traitements générés par la méta-analyse en réseau versus la surveillance active sont appliqués à la courbe extrapolée du bras surveillance active de l'essai COMBI-AD.

Tableau 9. Taux de survie estimés (taux de guérison), selon la méthode retenue. Source : rapport technique de l'industriel.

Méthode d'extrapolation	Taux de survie extrapolé à...				
	3 ans	5 ans	10 ans	30 ans	60 ans
Surveillance active Log-Logistic (U) Cure	41%	38%	37%	36%	36%
Dabrafenib+trametinib Modèle Log-Logistic (U) Cure Polynôme fractionné	60%	53%	50%	50%	50%
	62%	55%	50%	47%	46%
Nivolumab Hazard-Ratio Polynôme fractionné	64%	62%	61%	61%	60%
	62%	59%	57%	56%	56%
Pembrolizumab Hazard-Ratio Polynôme fractionné	60%	58%	56%	56%	56%
	65%	64%	63%	63%	63%

En analyse de référence, les auteurs font le choix d'une méthode hétérogène pour estimer l'effet traitement de chaque comparateur à appliquer à la courbe RFS extrapolée de la surveillance active :

- un effet traitement variant au cours du temps pour l'association dabrafenib+trametinib (méthode des polynômes fractionnaires) ;
- un effet traitement constant dans le temps pour pembrolizumab et nivolumab.

Une analyse complémentaire est réalisée en appliquant une méthode homogène pour tous les comparateurs : estimation des effets traitements associés à chaque comparateur versus la surveillance active variant au cours du temps, à partir de la méthode des polynômes fractionnaires.

Estimation des taux de survenue des événements sous-jacents à la RFS

La courbe de survie sans récurrence (RFS) se définit par le délai entre la randomisation et la date d'observation d'un événement : récurrence locorégionale, récurrence à distance ou décès toutes causes confondues.

A partir des courbes de RFS estimées pour chaque comparateur, des taux de survenue d'événements (récurrence locorégionale, récurrence à distance ou décès) sont estimés pour obtenir les

probabilités de transition dans les états du modèle correspondants : LR (récidive locorégionale), DR (récidive à distance) ou décès.

Les taux de survenue d'événements sont considérés comme :

- constants au cours du temps : l'essai COMBI-AD indique des taux d'événements relativement stables jusqu'à 30 mois pour les bras dabrafenib+trametinib et la surveillance active.
- dépendants du traitement adjuvant : d'après les essais cliniques des différents comparateurs, la probabilité que l'événement sous-jacent post-RFS soit une récidive à distance est différente et varie de 53,4% à 63,9%.

En analyse de sensibilité, un taux commun moyen de survenue de récidive à distance est considéré : 59,4% [57,1% ; 61,8%].

Tableau 10. Estimation des probabilités de transition de l'état sans récidive RFS. Source : rapport technique de l'industriel.

	Surveillance active	Dabrafenib+ trametinib	Pembrolizumab	Nivolumab
Estimation de la courbe de RFS				
	Courbe RFS de l'essai COMBI-AD, ajustée et extrapolée à partir d'une distribution Log-Logistic (U) Cure	Courbe RFS estimée en appliquant un effet traitement versus la courbe RFS de la surveillance active. Estimation de l'effet traitement via la NMA avec polynômes fractionnaires..		
Probabilités de transition de l'état RFS : application de taux de survenue d'événement sous-jacent à la courbe de RFS				
RFS => LR	38,8%	36,3%	41,2%	42,3%
RFS => DR	60,2% [56,8% ; 63,7%] Source : résultats agrégés COMBI-AD, Key-note 054 et EORTC 18071	62,7% [55,4% ; 69,9%] Source : COMBI-AD	57,8% [49,6% ; 65,9%] Source : Keynote 054	56,7% [49,1% ; 64,3%] Source : Checkmate 038
RFS => Décès	1% Source : COMBI-AD Sur le long terme : taux de mortalité de la population générale			

► Estimation des probabilités de transition de l'état récidive locorégionale

Estimation des courbes de survie après récidive locorégionale (RFS2)

Pour estimer ces courbes, les hypothèses suivantes sont posées :

- le patient ne peut faire qu'une seule rechute locorégionale,
- le patient ayant déjà eu une rechute est plus à risque de récidive.

L'augmentation des risques de récidive du patient est modélisée par le biais d'un hazard ratio, appliqué à la courbe de RFS associée à chaque traitement adjuvant.

En considérant que le sous-stade du mélanome s'incrémente lorsque le patient subit une rechute locorégionale (IIIA → IIIB, IIIB → IIIC), un hazard ratio est estimé à partir :

- du sur-risque de progression liée au sous-stade pour la RFS,
- de la répartition des sous-stades.

Les données sont issues des patients ayant eu une rechute locorégionale dans l'essai COMBI-AD. Ce hazard ratio de 1,236 commun à l'ensemble des traitements est appliqué à la courbe RFS spécifique de chaque comparateur.

Estimation des taux de survenue des événements sous-jacents à la RFS2

Le patient ne pouvant avoir qu'une seule récurrence locorégionale, si un événement survient alors il ne peut s'agir que d'une récurrence à distance ou d'un décès.

L'hypothèse est faite que la proportion de décès depuis l'état récurrence locorégionale (LR) est identique à celle de l'état RFS sans récurrence (1%) étant donné que les récurrences locorégionales surviennent dans la majorité des cas dans un délai court (généralement les 3 premières années). Les patients sont ainsi encore jeunes et sont encore peu à risque de décéder de leur mélanome.

Sur le long terme, les taux de mortalité de la population générale sont appliqués pour les patients encore dans l'état LR.

Tableau 11. Estimation des probabilités de transition de l'état avec récurrence locorégionale (LR).
Source : rapport technique de l'industriel.

	Surveillance active	Dabrafenib+ trametinib	Pembrolizumab	Nivolumab
Estimation de la courbe de RFS2 après récidence locorégionale				
	Courbes RFS * hazard ratio 1,236			
Probabilités de transition de l'état LR : application de taux de survenue d'événement sous-jacent à la courbe de RFS2				
LR => DR1	99%			
LR => Décès	1%			
	Source : COMBI-AD			
	Sur le long terme : taux de mortalité de la population générale			

► **Estimation des probabilités de transition de l'état 1^{ère} récurrence à distance**

Estimation des courbes de survie après 1^{ère} récurrence à distance (TT2L)

Pour estimer ces courbes qui définissent la survie sans progression en 1^{ère} ligne métastatique, les données de l'essai COMBI-AD ont été reconstituées à partir des données de survie globale et des traitements administrés au patient. Dans l'essai COMBI-AD, 256 patients ont eu une première rechute à distance. Parmi ces patients, 63% ont progressé ou sont décédés.

Pour les thérapies ciblées et les immunothérapies :

- Deux courbes de survie sont estimées en fonction du traitement administré en 1^{ère} ligne métastatique à partir de l'essai COMBI-AD : l'une pour les thérapies ciblées et l'autre pour les immunothérapies.
- Les deux courbes de survie TT2L associées aux thérapies ciblées et aux immunothérapies sont estimées en ajustant et extrapolant les courbes de Kaplan Meier observées dans l'essai COMBI-AD à partir d'une fonction paramétrique.

En analyse de référence, le modèle Gamma Généralisé a été retenu pour les deux courbes TT2L associées aux thérapies ciblées et aux immunothérapies. En analyse de sensibilité, les autres modèles sont testés.

Les auteurs testent également l'exploitation des courbes de Kaplan Meier publiées pour la PFS sur l'association dabrafenib+trametinib (données poolées des essais COMBI-D et COMBI-V) et sur pembrolizumab (KEYNOTE-002) puis extrapolées à partir des risques instantanés estimées par les modèles statistiques.

Pour la chimiothérapie (en analyse de sensibilité), la courbe de TT2L de ces patients est extrapolée à partir de la courbe de TT2L associée aux thérapies cibles, à laquelle un hazard ratio de 2,55 est appliquée. Ce HR provient d'une méta-analyse (Da Silveira et al, 2017).

Estimation des taux de survenue des événements sous-jacents à la RFS2

Les événements sous-jacents considérés dans l'état DR1 de 1^{ère} récurrence à distance sont : initiation d'une 2^{ème} ligne métastatique après progression ou le décès.

Les taux de survenue d'événements sont considérés comme :

- constants au cours du temps : l'essai COMBI-AD indique des taux d'événements relativement constants jusqu'à 30 mois suivant la 1^{ère} rechute, sans distinguer les bras de traitement au stade adjuvant de l'essai COMBI-AD ou le traitement administré en 1^{ère} ligne métastatique (thérapie ciblée ou immunothérapie).
- indépendants du traitement adjuvant : le traitement administré en 1^{ère} ligne métastatique n'ayant pas pu être distingué en fonction du traitement adjuvant reçu pour estimer les taux de survenue des événements, des taux identiques ont été appliqués pour les thérapies ciblées et les immunothérapies.

Lorsqu'un événement survient, il s'agit d'une progression vers une 2^{ème} ligne dans 63% des cas, et d'un décès dans 37% des cas.

En analyse de sensibilité, un taux commun (aux thérapies ciblées et immunothérapies) de survenue de récurrence à distance est testé.

Tableau 12. Estimation des probabilités de transition de l'état après 1^{ère} récurrence à distance (DR1).
Source : rapport technique de l'industriel.

	Thérapies ciblées	Immunothérapies	Chimiothérapie
<i>Estimation de la courbe de TT2L après récurrence à distance</i>			
	Estimée à partir des données de COMBI-AD Extrapolée par une distribution Gen Gamma	Estimée à partir des données de COMBI-AD Extrapolée par une distribution Gen Gamma	Application d'un HR de 2,55 à la courbe des thérapies ciblées Source HR : méta-analyse (Da Silva et al, 2017)
<i>Probabilités de transition de l'état DR1 : application de taux de survenue d'événement sous-jacent à la courbe de TT2L</i>			
DR1 => DR2	63%		
DR1 => Décès	37%		

► **Estimation des probabilités de transition de l'état 2^{ème} récurrence à distance**

Compte tenu du faible nombre de patients ayant une 2^{ème} ligne de traitement métastatique dans l'essai COMBI-AD, la courbe de survie après une 2^{ème} ligne (2LOS) n'est pas distinguée en fonction des traitements pris en 1^{ère} ou 2^{ème} lignes métastatiques.

La courbe 2LOS est extrapolée par une distribution Lognormale.

Analyse de la HAS

Estimation des courbes de RFS

Le modèle statistique Log-Logistic (U) Cure est retenu en analyse de référence pour estimer la courbe RFS de la surveillance active. Pour estimer la courbe RFS des autres comparateurs, les auteurs font le choix, en analyse de référence, d'estimer des effets traitement versus la surveillance active à partir d'une méthode hétérogène : un effet traitement variant au cours du temps pour dabrafenib+trametinib et des effets traitements constants pour les immunothérapies pembrolizumab et nivolumab.

Cette démarche n'est pas acceptable compte tenu de :

- l'hypothèse de proportionnalité des risques qui n'est pas considérée comme vérifiée pour pembrolizumab. Une méthode prenant en compte la variation de l'effet traitement dans le temps est à favoriser.
- Une méthode homogène d'estimation de l'effet traitement associé à chaque comparateur est à privilégier.

Dans ce contexte, l'analyse complémentaire considérant une méthode homogène d'estimation des effets traitements en exploitant le polynôme fractionnaire pour tous les comparateurs, est considérée comme la nouvelle analyse de référence ; l'ensemble des analyses de sensibilité associées à cette analyse ayant été fourni.

Estimation des taux de survenue des événements sous-jacents à la RFS

Les auteurs considèrent que les taux de survenue des événements sous-jacents à la RFS sont constants au cours du temps, en s'appuyant sur les données observées dans l'essai COMBI-AD. Cependant, d'après les données de l'essai COMBI-AD, le pourcentage de survenue des événements dans le bras dabrafenib+trametinib varie de 50% à 74% pour les récidives à distance et de 19,4% à 43,8% pour les récidives locorégionales. Cette variation dans le temps de la répartition des événements sous-jacents n'est pas suffisamment discutée par les auteurs, notamment son impact potentiel sur les résultats. Une autre méthode de modélisation aurait permis de prendre en compte la variation dans le temps de la survenue des récidives.

Par ailleurs, les taux de survenue d'une récidive à distance proviennent des essais cliniques correspondants aux traitements adjuvants comparés et sont appliqués de façon naïve, sans ajustement ni réalisation de comparaisons indirectes. De plus, la valeur appliquée à la surveillance active correspond à une valeur agrégée des différents essais, ne prenant ainsi pas en compte la variabilité des valeurs observées dans les différents essais mobilisés. En particulier, avec cette méthode, le différentiel observé dans l'essai COMBI-AD entre la surveillance active et dabrafenib+trametinib sur la probabilité de rechute à distance (9,3%), est minimisé (un différentiel de 2,5% est modélisé, du fait de l'utilisation de la valeur moyenne des essais pour le bras surveillance active sans ajustement de la valeur pour l'association dabrafenib+trametinib) ce qui n'est pas un choix conservateur : dans le modèle, les patients sous dabrafenib+trametinib ont une probabilité plus faible de rechute à distance qu'observée dans l'essai COMBI-AD.

Estimation des courbes de survie après 1^{ère} récidive à distance

Les données disponibles dans l'essai COMBI-AD, permettant de reconstruire la courbe de survie après une première récidive à distance, ne sont pas présentées clairement par les auteurs. La méthode pour considérer une progression n'est

pas précisée : définition clinique de la progression ou modification du traitement pris. Le suivi mis en place pour ces patients n'est par ailleurs pas présenté.

Les auteurs estiment deux courbes de survie en fonction du traitement pris après la 1^{ère} récurrence à distance : pour les thérapies ciblées et pour les immunothérapies. Les bras de traitement de l'essai COMBI-AD, correspondant à la randomisation dabrafenib+trametinib versus surveillance active, ne sont plus pris en compte. Les auteurs font l'hypothèse, sans la justifier, que l'efficacité des traitements en 1^{ère} ligne de récurrence à distance est indépendante du traitement pris au stade adjuvant. Une courbe « moyenne » pour les thérapies ciblées et une courbe « moyenne » pour les immunothérapies sont appliquées indépendamment du traitement adjuvant administré. Une façon de justifier cette hypothèse aurait été de montrer que les courbes TT2L ainsi reconstituées via les données de l'essai COMBI-AD ne différaient pas entre la surveillance active et l'association dabrafenib+trametinib pris au stade adjuvant.

A titre de validation, les auteurs comparent les deux courbes TT2L ainsi estimées aux courbes de PFS des essais cliniques réalisés pour chaque comparateur au stade métastatique. Ils concluent que les courbes TT2L estimées aboutissent à des résultats plus pessimistes que ceux observés dans le cadre des essais réalisés au stade métastatique. Les courbes de KM estiment en effet de moins bons résultats à moyen terme entre 12 mois et la fin de la durée de suivi des essais, mais pas à court terme. De meilleures probabilités de survie sans progression sont estimées à court terme par rapport aux courbes de PFS des essais, notamment pour les immunothérapies.

La méthode d'estimation des courbes de survie après récurrence à distance n'est pas robuste. L'incertitude sur les résultats, amenée par cette méthode d'estimation, n'est pas connue.

Une méthode plus robuste pour estimer les effets des traitements au stade métastatique aurait été d'estimer les effets des traitements pertinents au stade métastatique dans le cadre d'une méta-analyse en réseau.

De façon générale, il existe une forte incertitude sur le choix et l'efficacité du traitement de la récurrence post-traitement adjuvant compte tenu des données actuellement disponibles.

Estimation des courbes de survie après 2^{ème} récurrence à distance

En analyse de référence, cet état est finalement considéré comme un état décès : aucun coût, aucune utilité ne sont appliqués.

Les auteurs proposent en analyse complémentaire de prendre en compte des coûts et utilités associés à cet état de santé. Cette analyse ne peut être considérée qu'à titre exploratoire compte tenu de la fragilité des données.

A titre de validation, les auteurs ont comparé la courbe 2LOS estimée à partir des données observées dans l'essai COMBI-AD aux différentes sources disponibles (étude australienne, KEYNOTE-006, KEYNOTE-002). Des différences assez importantes sont notées entre les différentes courbes en termes de probabilité de survie et d'apparition de plateau à moyen terme.

5.3.5. Répartition des traitements après récurrence

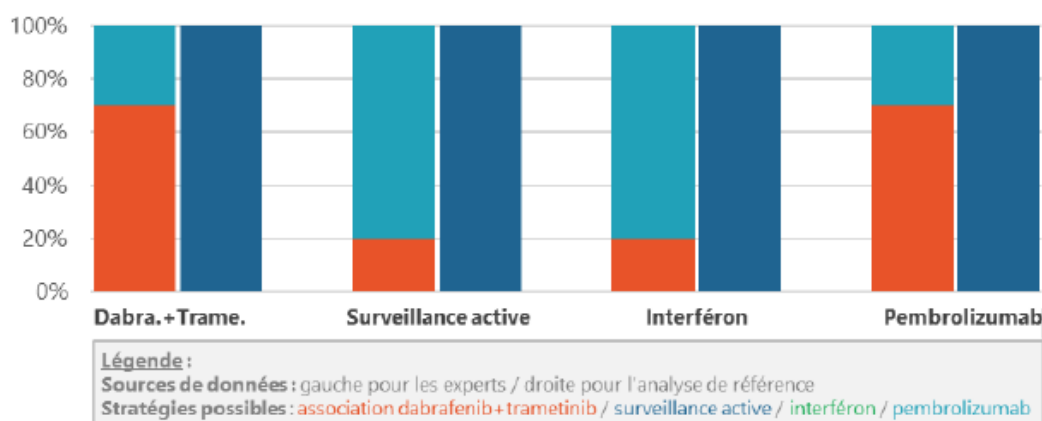
Deux types de récurrences sont prises en compte : la récurrence locorégionale et la récurrence à distance (métastatique).

► Après une récurrence locorégionale

En analyse de référence, aucun traitement adjuvant n'est pris en compte après une récurrence locorégionale. Les patients bénéficient tous d'une nouvelle intervention chirurgicale suivie d'une surveillance active.

En analyse de sensibilité, la prise en compte de traitements adjuvants est testée d'après les parts de marché attendues par les experts cliniciens et fonction du traitement adjuvant pris avant récurrence.

Figure 13. Répartition des traitements adjuvants après une récurrence locorégionale, selon le traitement administré avant la récurrence (analyse de sensibilité). Source : rapport technique de l'industriel.



► Après une récurrence à distance (stade métastatique)

Au stade métastatique, les principales classes thérapeutiques disponibles sont prises en compte : les immunothérapies, les thérapies ciblées et la chimiothérapie (analyse de sensibilité).

En analyse de référence, la répartition des traitements en 1^{ère} ligne métastatique est fixée à partir :

- des données observées dans l'essai COMBI-AD pour estimer la répartition entre les classes thérapeutiques immunothérapies et thérapies ciblées qui dépend du traitement pris au stade adjuvant.

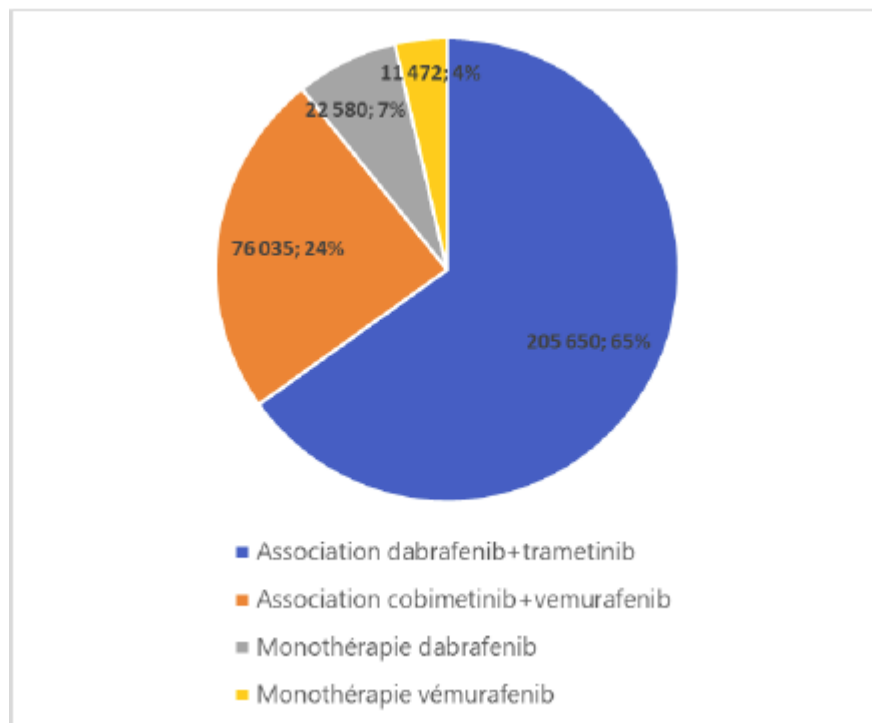
Tableau 13. Répartition des classes thérapeutiques pour la 1^{ère} ligne métastatique. Source : rapport technique de l'industriel.

Traitement au stade adjuvant	Répartition des classes thérapeutiques au stade métastatique	Source
Dabrafenib+trametinib	Immunothérapies : 72% Thérapies cibles : 28%	COMBI-AD données TT2L
Surveillance active	Immunothérapies : 24% Thérapies cibles : 76%	COMBI-AD données TT2L
Nivolumab	Immunothérapies : 28% Thérapies cibles : 72%	Inversion des données observées dans COMBI-AD pour dabrafenib+trametinib
Pembrolizumab	Immunothérapies : 28% Thérapies cibles : 72%	Inversion des données observées dans COMBI-AD pour dabrafenib+trametinib

- d'une publication de l'INCA et des données du PMSI estimant une répartition équilibrée entre pembrolizumab et nivolumab au sein des immunothérapies. L'ipilimumab seul et l'association nivolumab+ipilimumab ne sont pas pris en compte car l'ipilimumab n'est plus remboursé dans l'indication concernant les patients du modèle après une 1^{ère} récurrence à distance.

- des données de marché observées en France en 2017 pour estimer la répartition des thérapies ciblées.

Figure 14. Répartition du nombre total de journées de traitement entre les différentes thérapies ciblées disponibles dans la prise en charge du mélanome métastatique en France en 2017. Source : rapport technique industriel.



(Source : données agrégées de remboursement de 2017, bases en accès libre MEDIC'AM et RETROCED'AM. Nombre d'unités remboursées converti en nombre de journées de traitement en fonction de la posologie recommandée)

Sur la base de ces données, l'hypothèse simplificatrice est faite que les patients traités par une thérapie ciblée suivent tous un traitement par dabrafenib+trametinib.

Des scénarios testant d'autres répartitions entre les classes thérapeutiques et au sein des classes thérapeutiques sont testés en analyse de sensibilité, prenant en compte :

- les avis d'experts sur les parts de marché attendues ;
- les dernières données de marché observées en France pour les stratégies administrées au sein de chaque classe thérapeutique ;
- les données de l'essai COMBI-AD pour estimer les stratégies administrées au sein de chaque classe thérapeutique ;
- les parts de marché estimées par Kandel et al (cohorte française MELBASE, 2018) pour la répartition entre les classes thérapeutiques immunothérapie / thérapie ciblée / chimiothérapie et la répartition les différentes stratégies administrées au sein de chaque classe ;
- les parts de marché estimées par Sassolas et al (étude française AMEL, 2017) pour la répartition entre les classes thérapeutiques immunothérapie / thérapie ciblée / chimiothérapie (parts de marché équivalentes entre les comparateurs).

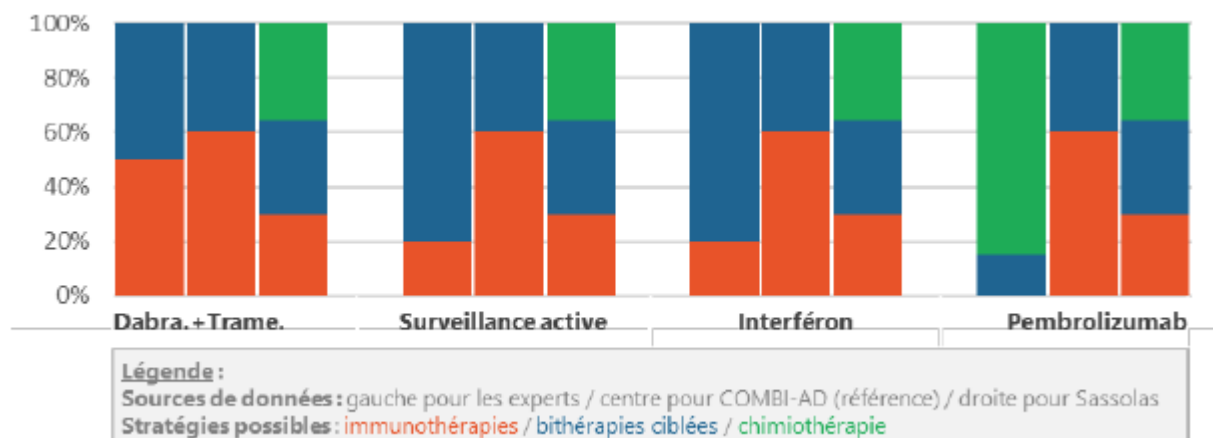
► Après une 2^{ème} récurrence à distance (analyse en scénario)

Des traitements de 2^{ème} ligne métastatique sont pris en compte en analyse de sensibilité. Dans ce cadre la même répartition entre les immunothérapies et les thérapies ciblées est appliquée à tous les traitements comparés au stade adjuvant : 60% des patients en 2^{ème} ligne métastatique

sont traités par immunothérapie, 40% par thérapie ciblée. Cette répartition provient des données de l'essai COMBI-AD.

Diverses analyses de sensibilités sont réalisées en testant les parts de marché attendues par les experts et les parts de marché provenant de l'étude de Sassolas et al (étude française AMEL, 2017).

Figure 15. Répartition des traitements en 2^{ème} ligne métastatique, selon le traitement administré dans l'état « RFS ». Source : rapport technique de l'industriel.



Analyse de la HAS

Compte tenu des indications nouvelles et récentes des immunothérapies et thérapies ciblées dans le traitement adjuvant et métastatique du mélanome, aucune étude permettant de documenter les parcours thérapeutiques pertinents en pratique courante n'est disponible ; notamment l'impact du traitement utilisé au stade adjuvant sur les choix restants à disposition si la pathologie évolue au stade métastatique n'est pas connu (pertinence du retraitement par la même classe thérapeutique ou par le même traitement intra-classe).

Les répartitions choisies entre les classes thérapeutiques et les répartitions au sein de chaque classe sont clairement présentées et justifiées. Les auteurs posent des hypothèses simplificatrices en analyse de référence ; ces hypothèses sont testées en analyse de sensibilité et les différents scénarios testés n'amènent pas de modification de la frontière d'efficience pour le traitement évalué.

5.3.6. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

► Événements indésirables

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

Pour l'association dabrafenib+trametinib et la surveillance active, la sélection des EI est faite à partir de l'essai COMBI-AD, avec recueil du nombre de survenue de l'événement par bras de traitement, que ceux-ci soient liés ou non au traitement.

Pour nivolumab, la sélection des EI est faite à partir de l'essai Checkmate 238. Dans la publication correspondante, seuls les EI reliés au traitement et survenant chez au moins 10% des patients sont mentionnés.

Pour pembrolizumab, la sélection des EI est faite à partir de l'essai KEYNOTE 054. Dans la publication correspondante, les EI reliés au traitement et survenant chez au moins 10% des patients sont mentionnés, ainsi que les EI liés au système immunitaire liés ou non au traitement.

Au total, 6 événements ont été retenus : la colite, l'élévation des transaminases (ASAT/ALAT), la neutropénie, la fatigue ou asthénie, la pyrexie et l'hypertension.

Tableau 14. Fréquence des EI modélisée. Source : rapport technique de l'industriel.

Grade 3+ Adverse Event	D+T	Placebo	Nivolumab	Pembrolizumab
Elévation des transaminases (ASAT/ALAT)	7,8%	0,5%	1,5%	0%
Colite	0,2%	0%	0%	2,0%
Hypertension	6,0%	1,9%	0%	0%
Fatigue or asthénie	7,4%	0,5%	0,7%	0,8%
Neutropénie	7,1%	0%	0%	0%
Pyrexie	6,4%	0,5%	0%	0%
Fréquence totale prise en compte dans le modèle	35%	3%	2%	3%

Aucun EI n'est pris en compte après la fin du traitement adjuvant, y compris au stade métastatique lors du traitement de la récurrence à distance.

Analyse de la HAS

Les auteurs font le choix de ne retenir que les EI liés au traitement actif adjuvant. Cependant des EI sont également pris en compte dans le bras « surveillance active » alors qu'aucun traitement actif adjuvant n'est administré au patient.

La façon dont sont modélisés les EI n'est pas claire et amène à modéliser seulement 35% des EI du bras dabrafenib+trametinib.

Trois méthodes d'intégration des EI sont indiquées, à 3 endroits différents des rapports :

- Il est précisé que les EI sont considérés pour l'état RFS à l'initiation du traitement, soit au 1er cycle du traitement actif.
- Dans le document de réponse à l'échange technique, il est indiqué qu'une durée médiane de résolution des EI de 6 mois est prise en compte, ce qui impliquerait que les fréquences d'EI soient appliquées sur 3 cycles.
- Dans la section des coûts, il est indiqué que certains EI sont récurrents et une durée de résolution d'1 an est appliquée (versus 6 mois dans le point précédent).

Ces 3 méthodes ne sont pas cohérentes entre elles et une telle présentation ne permet pas de savoir quelle méthode est finalement retenue ni d'avoir confiance dans la méthode mise en œuvre.

Par ailleurs, une méta-analyse a été réalisée sur les événements indésirables et est présentée uniquement en annexe. Les résultats de cette méta-analyse auraient dû être discutés et être intégrés dans la modélisation, à minima en analyse de sensibilité.

5.4. Mesure et valorisation des états de santé

5.4.1. Sources de données

Utilité relative aux états de santé

Les données des questionnaires EQ-5D recueillis dans l'essai COMBI-AD sont exploitées. Le Tableau 15 présente les fréquences de recueil et le nombre de questionnaires disponibles.

Tableau 15 : nombre de questionnaires EQ-5D recueillis dans l'essai COMBI-AD par bras de traitement au cours du temps. Source : rapport technique de l'industriel.

Temps de suivi (mois)	Dabrafenib+trametinib	Surveillance active
Inclusion	429	422
3	381	365
6	363	298
9	342	253
12	337	236
15	318	208
18	304	198
21	272	176
24	254	172
30	233	165
36	186	132
42	103	84
48	42	31
54	7	3

Désutilité liée aux EI

La publication de Middleton et al a été mobilisée afin de renseigner la désutilité liée aux EI conduisant à une hospitalisation. Il s'agit d'une étude conduite en 2015 auprès de 155 répondants issus de la population générale en Angleterre et en Australie dans le traitement adjuvant du mélanome. L'objectif de cette étude était de dériver des scores d'utilité pour les principaux résultats de santé, incluant les toxicités et rechutes, dans le traitement adjuvant du mélanome à haut risque de récurrence pour l'ipilimumab et l'interféron. La méthode de valorisation employée était le standard gamble. Deux états de santé ont été définis dans cette étude afin de valoriser les toxicités (quel que soient leur grade) résultant en une hospitalisation ou une consultation. La valeur issue de cette étude est de -0,16 QALY par EI entraînant une hospitalisation.

Désutilité attribuable au vieillissement (en AS)

Afin de valoriser l'évolution de la qualité de vie liée au vieillissement, l'industriel a mobilisé les valeurs d'utilité par tranche d'âge issues de la publication de Szende et al.

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

A l'exception du score de désutilité lié à la survenue des EI, l'ensemble des scores d'utilité est issue de l'essai COMBI-AD.

Les questionnaires EQ-5D ont été répartis selon les états de santé et valeurs d'utilité à renseigner. La répartition des questionnaires est présentée Tableau 16. Un modèle linéaire généralisé a été utilisé pour estimer le score de qualité de vie considérant deux covariables : l'utilité à l'inclusion et l'état de santé du patient lors du remplissage du questionnaire. Les pondérations françaises ont été utilisées pour valoriser les résultats des questionnaires EQ-5D.

Tableau 16 : Nombre de patients et de questionnaires inclus dans les analyses de qualité de vie. Source : rapport technique de l'industriel.

Nombre de questionnaires (nombre de patients)	Dabrafenib+trametinib	Placebo	Total
Inclusion	394 (394)	370 (370)	764 (764)
RFS – en cours de traitement	941 (355)	0 (0)	941 (355)
RFS – sans-traitement	2 039 (362)	2 140 (332)	4 179 (694)
Après rechute locorégionale	47 (36)	37 (52)	114 (88)
Après rechute métastatique	57 (54)	83 (78)	140 (132)

Etat « survie sans récurrence »

L'industriel a distingué 2 situations pour la valorisation de l'état de santé « survie sans récurrence » : avec ou sans traitement actif.

- L'utilité des patients sous traitement actif correspond à la valeur observée pour les patients sous dabrafenib+trametinib dans l'essai COMBI-AD, soit 0,865.

Cette valeur est commune à l'ensemble des traitements actifs comparés (dabrafenib+trametinib, nivolumab, pembrolizumab). Elle est ajustée par la désutilité liée aux EI issue de la publication de Middleton et al, pondérée du nombre d'EI modélisés pour chaque traitement (Tableau 14). La durée des EI modélisés est de 6 mois.

- Pour les patients en survie sans récurrence sans traitement actif, la valeur d'utilité est issue de l'ensemble des questionnaires des patients du bras placebo de l'essai COMBI-AD et des patients ayant terminé un traitement par dabrafenib+trametinib et n'ayant pas rechuté.

Cette valeur est estimée à 0,877 et s'applique aux patients sous surveillance active et aux patients ayant terminé un traitement actif et n'ayant pas rechuté.

Etat « récurrence locorégionale »

Le score d'utilité relatif à la récurrence locorégionale est commun à l'ensemble des stratégies évaluées et a été estimé à 0,846 à partir des données des deux bras de l'essai COMBI-AD. Il s'applique sans distinction du traitement adjuvant reçu.

Etat « récurrence à distance »

Comme pour la récurrence locorégionale, le score d'utilité relatif à la récurrence locorégionale est commun à l'ensemble des stratégies évaluées et a été estimé à 0,807 à partir des données des deux bras de l'essai COMBI-AD. Il s'applique sans distinction du traitement adjuvant ni du traitement de la récurrence à distance reçu.

Tableau 17 : Synthèse des données d'utilité. Source : A partir du rapport technique de l'industriel.

Etat de santé	Score d'utilité	Source/justification
RFS - Sous traitement adjuvant - Désutilité liée aux EI - Hors traitement adjuvant	- 0,865 - 0,16 x fréquence d'EI - 0,877	- COMBI-AD, patients traités par dabrafenib+trametinib - Middleton et al - COMBI-AD, patients sans traitement actif (bras surveillance active et ayant arrêté dabrafenib+trametinib)
Récurrence locorégionale	0,846	- COMBI-AD, ensemble des patients
Récurrence à distance	0,807	

Analyse de la HAS

Pour les patients en survie sans récurrence sans traitement actif, l'industriel a fait le choix de regrouper la situation des patients sous surveillance active (bras placebo de l'essai COMBI-AD) et les patients toujours en survie sans récurrence après un traitement actif (à la fin de la durée de traitement de 12 mois, ou suite à une interruption pour toxicité). La valeur d'utilité finalement retenue et modélisée recoupe des situations très différentes et aucun élément n'a pu être apporté suite à l'échange technique pour discuter la validité et estimer l'impact de cette hypothèse (le détail des scores d'utilité pour chaque sous-groupe – surveillance active, post-traitement actif pour cause d'EI et post traitement actif à la fin de la durée de traitement – était notamment attendu pour discuter ce choix).

Le choix de privilégier une source issue de la littérature pour valoriser la survenue d'un EI est justifié compte tenu du nombre de questionnaires EQ-5D recueillis concomitamment à la survenue d'un EI. Le choix de la source n'est toutefois pas discuté : les scores d'utilité pour les états de santé dans la publication sont comparés aux scores de l'essai valorisés par les pondérations anglaises mais les écarts ne sont pas discutés, ni la comparabilité de ces scores compte tenu des traitements étudiés dans la publication (ipilimumab et interféron) et dans l'essai. De la même façon, l'agrégation de scores issus de populations anglaise et australienne aux scores valorisés selon les préférences françaises n'est pas discutée, et aucune revue de littérature ou source alternative n'est mentionnée.

La valeur du décrement d'utilité total lié au profil de tolérance des options thérapeutiques considérées questionne, en lien avec les fréquences d'EI retenues dans la modélisation. En particulier concernant la surveillance active pour laquelle un décrement d'utilité de -0,003 est modélisé *versus* -0,002 pour les immunothérapies qui représentent pourtant des traitements actifs.

5.5. Mesure et valorisation des coûts

5.5.1. Coûts pris en compte

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

- Coûts d'acquisition des médicaments (dépendant de la durée de traitement, traitement adjuvants et de la récurrence à distance au stade métastatique)
- Coûts d'administrations (par voie intraveineuse à l'hôpital et sous-cutanée au domicile)
- Transport des patients vers l'hôpital
- Suivi des patients (lié à la maladie)
- Suivi spécifique aux traitements administrés
- Prise en charge de la rechute locorégionale
- Prise en charge des événements indésirables
- Coûts de fin de vie

Tous les coûts sont valorisés en Euro₂₀₁₈.

5.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

► Coûts d'acquisition journalier

Les coûts d'acquisition ont été pris en compte pour les stratégies médicamenteuses suivantes : l'association dabrafenib+trametinib, le pembrolizumab, le nivolumab, et l'association cobimetinib+vémurafenib (récurrence à distance uniquement).

Les coûts d'acquisition ont été introduits sous la forme d'un coût journalier appliqué sur l'ensemble de la durée d'exposition au traitement.

Les données de coûts d'acquisition sont issues de la base des médicaments et informations tarifaires de l'Assurance Maladie. Les coûts d'acquisition du traitement constituent le principal poste de dépense dans la prise en charge du mélanome cutané. Pour les molécules n'étant pas facturées en sus du GHM (chimiothérapie au stade métastatique), aucun coût d'acquisition n'a été appliqué en plus du coût d'administration.

Pour l'association dabrafenib+trametinib au stade adjuvant et métastatique

Pour l'association dabrafenib+trametinib, les posologies observées dans l'essai COMBI-AD, au stade adjuvant et métastatique, sont prises en compte dans l'analyse de référence. Les posologies prévues dans le RCP sont testées en analyse de sensibilité.

Tableau 18. Dose journalière de dabrafenib+trametinib au stade adjuvant et métastatique. Source : rapport technique de l'industriel.

Dose journalière (mg)	Dabrafenib	Trametinib
Dose prévue dans le RCP	300 mg	2 mg
Dose observée au stade adjuvant (COMBI-AD)	251,32 mg	1,81 mg
Dose observée au stade métastatique (COMBI-AD)	261,00 mg	1,84 mg

Tableau 19 : Coûts d'acquisition au mg de dabrafenib+trametinib. Source : rapport technique de l'industriel.

Présentation	Parts de marché	Prix	UCD/boîte	mg/UCD	mg/boîte	Prix/mg
Dabrafenib						
50 mg	16%	3 874,80 €	120	50	6000	0,65 €
75 mg	84%	5 746,64 €	120	75	9000	0,64 €
Moyenne			0,64 €			
Trametinib						
0.5 mg	32%	1 499,17 €	30	0,5	15	99,94 €
2 mg	68%	5 644,54 €	30	2	60	94,08 €
Moyenne			95,95 €			

Pour les immunothérapies au stade adjuvant et métastatique

Pour pembrolizumab, la posologie est différente selon le stade adjuvant ou métastatique : au stade adjuvant une dose fixe est prévue (200 mg toutes les 3 semaines) alors qu'au stade métastatique, la posologie s'exprime en fonction de la masse corporelle.

Pour nivolumab, la posologie est la même au stade adjuvant et métastatique : elle dépend de la masse corporelle.

Les données de l'INSEE et la répartition d'hommes et de femmes dans l'essai COMBI-AD ont permis d'identifier le poids moyen des patients : il est estimé à 71 kg.

Selon le RCP des immunothérapies, un arrêt temporaire ou définitif du traitement en cas de survenue d'événements indésirables est prévu. Aucune adaptation posologique n'est prévue dans la modélisation car les ajustements sont estimés être déjà pris en compte via la durée de traitement.

Pour les immunothérapies, une hypothèse de partage des flacons a été retenue (absence de gaspillage) dans l'analyse de référence. Les analyses de sensibilité du modèle testent des hypothèses de gaspillage.

Tableau 20 : Coût journalier d'acquisition des immunothérapies anti PD-1 au stade adjuvant et métastatique. Source : rapport technique de l'industriel.

Posologies	Prix	Prix au mg	Nb. boîtes par administration
Pembrolizumab			
50 mg	1 341,91 €	26,84 €	1
100 mg	2 683,81 €		1
Coût d'acquisition journalier			
Au stade adjuvant : 200 mg toutes les 3 semaines (26,84*200)/21			255,60€
Au stade métastatique : 2 mg/kg * 71 kg = 143 mg par administration toutes les 3 semaines			
Avec gaspillage			191,70 €
Sans gaspillage (analyse de référence)			182,73 €
Nivolumab (stade adjuvant et métastatique)			
40 mg	423,08 €	10,58 €	1
100 mg	1 057,69 €		2
Coût d'acquisition journalier 3 mg/kg * 71 kg = 214 mg par administration toutes les 2 semaines			
Avec gaspillage			181,32€
Sans gaspillage (analyse de référence)			162,03

Pour les autres traitements au stade métastatique (pris en compte uniquement en analyse de sensibilité)

Les autres traitements pris en compte et valorisés au stade métastatique sont : cobimétinib+vémurafénib, ipilimumab et nivolumab+ipilimumab.

Pour cobimétinib+vémurafénib, les posologies utilisées en pratique ne sont pas disponibles. Dans les RCP, la dose recommandée de cobimétinib est de 60 mg (soit 3 comprimés à 20 mg) une fois par jour, sur un cycle de 28 jours et de 960 mg (soit 4 comprimés à 240 mg) deux fois par jour pour vémurafénib. Pour prendre en compte les réductions de doses, il a été fait l'hypothèse d'une réduction de dose identique à celle du dabrafenib et du trametinib.

Tableau 21. Coût journalier d'acquisition de cobimétinib+vémurafénib. Source : rapport technique de l'industriel.

Présentation	Dose journalière	Prix	Nb. UCD par boîte	Mg par UCD	Prix par mg	Coût journalier
Cobimétinib	Observée : 55,20 mg	5 643,69 € +1,02€ honoraires dispensation	63	20	4,48 €	185,47€
Vémurafénib	Observée : 1 670,40 mg	1 642,41 € +1,02€ honoraires dispensation	56	240	0,12 €	205,50€

Dans le cadre de l'association nivolumab+ipilimumab dans le mélanome les posologies sont les suivantes :

- Un traitement d'induction : 1mg/kg de nivolumab toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses en association avec 3 mg/kg d'ipilimumab (perfusion intraveineuse) ;
- Suivi par 3 mg/kg de nivolumab toutes les 2 semaines en monothérapie.

Le traitement d'induction d'ipilimumab en monothérapie se fait à la dose de 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses.

Dans la phase d'induction, le coût d'acquisition par cure était estimé de 12 569 € à 14 651 € pour l'ipilimumab (selon le gaspillage), et de 756 € à 1 058 € pour le nivolumab (selon le gaspillage).

En prenant en compte une durée prévue de 4 cures, le coût du traitement d'induction était estimé à 52 299 € pour l'ipilimumab en monothérapie, et 57 346 € pour la combinaison nivolumab+ipilimumab.

► Coûts des traitements appliqués sur la durée de traitement

Au stade adjuvant

L'exposition aux traitements adjuvants a été intégrée sous la forme d'une durée moyenne de traitement pour les états « RFS » et « LR » (en analyse de sensibilité) valorisée et actualisée à l'initiation du traitement.

Dans l'essai COMBI-AD, la durée moyenne de traitement adjuvant observée pour les patients traités par l'association dabrafenib+trametinib était de 8,3 mois. Cette durée a été retenue dans l'analyse de référence. Pour le pembrolizumab, la durée d'exposition est supposée être équivalente à celle des patients traités par l'association dabrafenib+trametinib soit 8,3 mois en moyenne. Une durée identique a été supposée pour le nivolumab.

En analyse de sensibilité, la durée prévue au protocole (soit 12 mois) est testée.

Tableau 22 : Coûts journaliers des traitements adjuvant du mélanome cutané et durée de traitement. Source : rapport technique de l'industriel.

Traitement (dose recommandée)	Coûts journaliers €	Durée observée de traitement (mois), appliquée en AR
Dabrafenib 300mg/jour + Trametinib 2mg/jour	334,43	8,3 mois
Pembrolizumab 200mg/21jours	255,60	8,3 mois
Nivolumab 3mg/kg/14jours	191,70	8,3 mois

Au stade métastatique

La durée de traitement est définie par la courbe TT2L, estimant la survie sans progression (récidive de 2^{ème} ligne ou décès). Il est fait l'hypothèse que le traitement est administré jusqu'à progression, avec une durée maximale de 2 ans pour les immunothérapies. Des durées maximum sont testés en analyse de sensibilité ainsi que le traitement jusqu'à progression.

► Coûts d'administration

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

Le nombre de séjours et la répartition entre les établissements publics et privés proviennent des bases du PMSI MCO de 2017. La chimiothérapie en séance est ensuite valorisée par l'ENC de 2015, après retranchement des coûts des produits sur la liste en sus.

Tableau 23 : Coûts d'administration liés à l'administration intraveineuse des immunothérapies. Source : rapport technique de l'industriel.

Secteur	Nb. séjours	Coût total	Dont liste en sus	Hors liste en sus
Privé	762 838	915 €	611 €	304 €
Public	1 939 168	1 043 €	594 €	449 €
Total	2 702 006	951 €	606 €	408 €

Aucun coût d'administration n'a été considéré pour les bithérapies ciblées *per os*.

► Coûts de transport

Dans le modèle, le coût des transports utilisés par les patients pour se rendre à l'hôpital est considéré. Ces coûts sont appliqués à chaque administration intraveineuse réalisée. Les modes de transport faisant l'objet d'un remboursement sont les taxis, VSL, véhicules personnels et autres mode de transport. Les données 2017 du DAMIR estiment le coût moyen d'un trajet à 49 € soit 98 € aller-retour.

Tableau 24 : Coûts des transports. Source : rapport technique de l'industriel.

Mode de transport	Données du DAMIR 2017			Calculs	
	Nb. trajets	Payé	Remboursé	% des trajets	Coût unitaire
Taxis	30 525 862	1 806 805 878 €	1 746 323 955 €	53%	59 €
VSL	22 021 425	850 420 510 €	823 961 696 €	38%	39 €
Véhicule personnel	3 564 990	78 882 583 €	71 640 645 €	6%	22 €
Autres	1 298 412	67 111 076 €	63 50 011 €	2%	52 €

Le taux de recours de transports remboursés chez les patients atteints d'un cancer considéré dans le modèle est de 100%.

► Coûts de la récurrence locorégionale

En cas de rechute locorégionale, une intervention chirurgicale est réalisée.

Le coût de cette intervention est estimée à partir des données du PMSI 2016 et valorisé par l'ENC 2015 : 746 séjours ont été réalisés pour mélanome (DP ou DR C43 avec exérèse de nodule (acte CCAM « QZFA036 »). Le coût moyen de ces séjours était estimé à 1 425 € via l'ENC.

En analyse de référence, aucun traitement actif n'est pris en compte après cette intervention chirurgicale. En analyse de sensibilité, les parts de marché attendus par les experts français sont prises en compte.

► Coûts de suivi du mélanome au stade locorégional

Les coûts de suivi du patient dont le mélanome est au stade locorégional ont été estimés à partir des recommandations de la SFD. Ces coûts sont appliqués dans l'état RFS et LR en fonction du % de patients encore présents dans l'état respectif.

Tableau 25. Ressources consommées et valorisation pour le suivi du mélanome au stade locorégional. Source : rapport technique de l'industriel.

	Ressources consommées	Coût unitaire en € ₂₀₁₇	Coût annuel	Source
Examen avant initiation d'un traitement adjuvant (coût appliqué à l'entrée du modèle)	Diagnostic BRAF muté	145,22 €	710,25€	Coût pris en charge par les plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers, financé par dotation globale par l'INCa et le DGOS.
	Procédure du ganglion sentinelle : actes ZZQL013 et FCQX005	ZZQL013 : 313,08 € FCQX005 : 42,59 € Dépassements d'honoraires :		CCAM
	Examen clinique complet : une consultation	35,82 € avec dépassements d'honoraires (31,15 € sans)		DAMIR
	Examen d'imagerie par 18FDG-TEP-TDM ou Scanner cérébral et thoraco abdomino pelvien : acte ZZQH033 + suppléments YYYY600 et ZZQP004 +forfait technique	ZZQH033 : 75,81€ Suppléments : 1,05€ Forfait technique : 63€ 147,71€ avec dépassements d'honoraires (140,31 € sans)		CCAM DAMIR
Suivi du patient les 3 premières années	4 consultations par an	35,82 € avec dépassements d'honoraires (31,15 € sans)	552€	DAMIR
	Echographie tous les 3 à 6 mois : acte QZQM001	41,09 € avec dépassements d'honoraires (37,8 € sans)		CCAM DAMIR
	Examen d'imagerie tous les 6 mois	ZZQH033 : 75,81€ Suppléments : 1,05€ Forfait technique : 63€ 147,71€ avec dépassements d'honoraires (140,31 € sans)		CCAM DAMIR
Suivi du patient des années 4 à 5	2 consultations par an	35,82 € avec dépassements d'honoraires (31,15 € sans)	72€	DAMIR
Suivi du patient à partir de l'année 6	1 consultation par an	35,82 € avec dépassements d'honoraires (31,15 € sans)	36€	DAMIR
Suivi spécifique aux thérapies ciblées	Scintigraphie 4 fois par an	DAQL002 : 266,19€ sans dépassements d'honoraires	1 064,76€	CCAM

En cas de rechute locorégionale avec traitement actif, le coût du diagnostic BRAF n'est pas considéré, le coût de suivi est alors estimé à 565,03€

L'administration de la bithérapie ciblée nécessite une surveillance étroite de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) recommandés tous les 3 mois durant le traitement : la scintigraphie des cavités cardiaques au repos a été valorisée selon la nomenclature CCAM DAQL002 à un montant égal à 266.18€. Au total, le coût annuel de suivi de FEVG est 1 064,76€.

► Coûts de suivi du mélanome au stade métastatique à distance

Le coût mensuel de suivi des patients au stade métastatique, hors coûts de traitement était estimé à 423,51€ et était appliqué aux états DR1 et DR2 en fonction de la durée passée dans ces états.

Ce coût provient d'une publication de Grange et al qui estimait les coûts de prise en charge du mélanome de stade IIIB/IIIC en France (€2013). Sur l'ensemble de la durée de suivi, 106 patients (sur 199) avaient atteint le stade métastatique avec un coût de prise en charge (hors traitement) de 5 982€ sur une durée moyenne de suivi de 14 mois.

► Coûts de prise en charge des événements indésirables

La valorisation des EI distinguent :

- Les EI ponctuels ;
- Les EI récurrents : il est fait l'hypothèse que ces EI durent 1 an et disparaissent à la fin du traitement adjuvant.

Tableau 26 : Coûts des événements indésirables. Source : rapport technique de l'industriel.

Effets indésirables	Type d'EI	Coûts en €		Source
Augmentation ALAT/ASAT	Ponctuel	9,91 €	Coûts de prélèvement, de la biologie et dispositions générales supplémentaires	NBAM
Colite	Ponctuel	3 374 €	Coût d'une colite de grade 3 à 4 (hospitalisation, prise en charge)	Vouk et al
Hypertension	Récurrent	663 €	Coût annuel de prise en charge de l'hypertension	Rapport charges et produits de l'AM pour 2018
Toxicité hépatique	Récurrent	75 €	Coût annuel de la prise en charge de la toxicité hépatique : 16 boîtes d'hydrocortisone par an (3,42€ / boîte) et 6 boîtes de lévothyroxine par an (3,32€ / boîte).	Avis d'experts cliniciens français dans l'évaluation de l'efficience de pembrolizumab
Malaise / fatigue / asthénie	Ponctuel	31,15 €	Coût valorisé par le biais d'une consultation à l'hôpital public	Recommandations NCCN préconisent l'accompagnement et l'éducation du patient
Pyrexie	Ponctuel	1 737 €	Coût valorisé par la prise en charge hospitalière d'une hospitalisation. Les pyrexies de grade 3 et 4 sont supposées faire l'objet d'une hospitalisation systématique.	PMSI 2016 / ENC 2015 Séjours pour fièvre R509

Sur la base de ces coûts et de la probabilité de survenue des événements indésirables sélectionnées pour chaque stratégie disponible dans l'état de santé « RFS », les coûts totaux de prise en charge des événements indésirables de grade 3/4 sont estimés à :

- 363 € pour l'association dabrafenib+trametinib ;
- 21 € pour la surveillance active ;
- 67 € pour pembrolizumab ;
- 0,4 € pour nivolumab.

► Coûts de fin de vie

L'estimation du coût de fin de vie est fondée sur une analyse des données du PMSI 2016, couplée aux données de l'ENC 2015.

Tableau 27. Estimation d'un coût de fin de vie. Source : rapport technique de l'industriel.

	Coût total d'un décès hospitalier	% décès à l'hôpital	Coût moyen d'un décès	Etat de santé du modèle concerné
Décès toutes causes	13 147€	57,5% (Gisquet et al.)	7 559 €	RFS, LR
Décès au cours d'un séjour pour mélanome	12 528 €	73% (Gisquet et al.)	9 083 €	DR1, DR2

Analyse de la HAS

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

Une incertitude persiste sur l'estimation des coûts au stade métastatique, que ce soit sur les coûts d'acquisition des traitements qui sont dépendants de la durée de traitement et de la durée sans événement, que sur le coût du suivi des patients à ce stade. Diverses hypothèses ont été explorées en analyse de sensibilité.

5.6. Validation

Vérification technique (validation interne)

Le modèle a fait l'objet d'une procédure de validation, qui s'appuie sur les tests suivants :

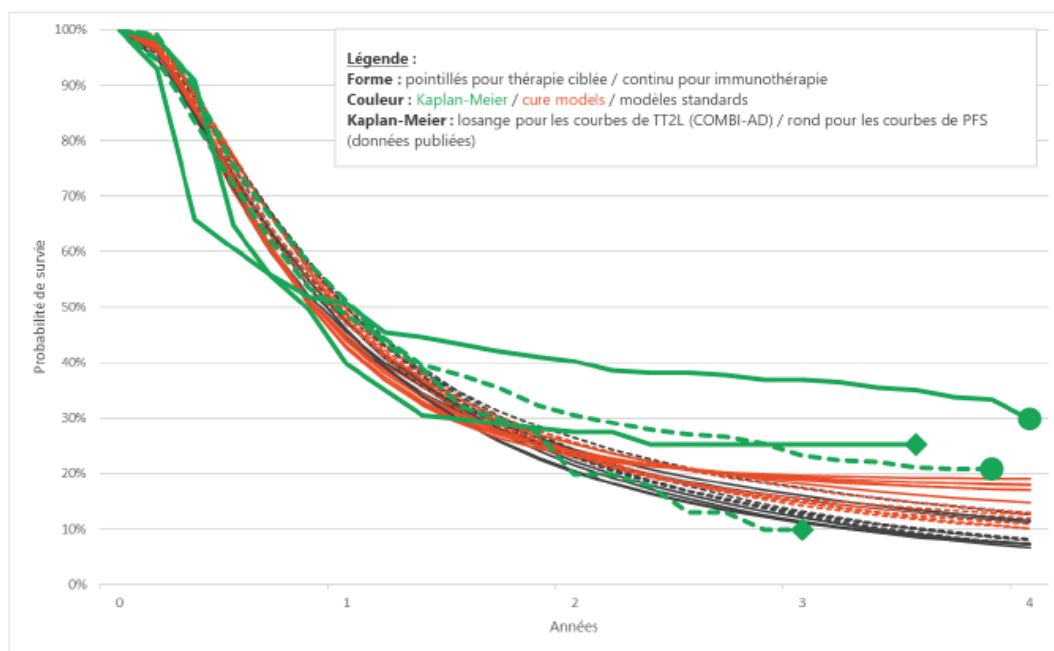
- Test de valeurs extrêmes ;
- Identification des erreurs de calculs ;
- Identification des calculs superflus ;
- Identification des cellules nommées superflues ;
- Vérification de l'absence de liens vers des classeurs externes ;
- Vérification de la formule utilisée pour actualiser les résultats ;
- Vérification de l'application de la formule de demi-cycle ;
- Vérification de l'état du modèle après arrêt prématuré de la simulation ;
- Vérification des formats appliqués aux cellules ;
- Ouverture du modèle EXCEL sur différents ordinateurs.

De plus, le modèle a été contrôlé par un second modélisateur, externe au projet.

Validation externe

Les courbes de survie estimées ont été comparées aux courbes disponibles dans les essais correspondants à chaque traitement, au stade adjuvant (courbes RFS) et au stade métastatique après récidive à distance (courbes TT2L).

Figure 16. Comparaison entre les estimations des courbes de survie après 1^{ère} récidive à distance et les données publiées des essais. Source : rapport technique de l'industriel.



Deux études sont présentées à titre de validation :

- L'étude de Kandel et al. à partir des données individuelles de la cohorte Melbase : la durée moyenne de survie sans progression est estimée à 10,7 mois en 1^{ère} ligne de traitement métastatique sur un horizon temporel de 5 ans. Or, cette durée moyenne est extrapolée à 17,6 mois pour les immunothérapies et 19,1 mois pour les thérapies ciblées dans la présente modélisation.
- L'étude d'Allayous et al. à partir des données du registre melbase : la survie sans progression médiane est estimée à 8,1 mois. Or, cette médiane est estimée à 11,7 mois dans la présente modélisation.

Analyse de la HAS

A titre de validation, les auteurs comparent l'estimation des deux courbes TT2L aux courbes de PFS des essais cliniques réalisés pour chaque comparateur au stade métastatique. Ils concluent que les courbes TT2L estimées aboutissent à des résultats plus pessimistes que ceux observés dans le cadre des essais réalisés au stade métastatique. Les courbes de KM estiment en effet de moins bons résultats à moyen terme entre 12 mois et la fin de la durée de suivi des essais, mais pas à court terme. De meilleures probabilités de survie sans progression sont estimées à court terme par rapport aux courbes de PFS des essais, notamment pour les immunothérapies.

A partir des études de Kandel et Allayous, on observe que la durée de survie sans événement en 1^{ère} ligne métastatique est surestimée dans la présente modélisation. La question de la transposabilité des populations des études à celle de l'indication (en particulier post traitement adjuvant) demeure.

Enfin, les auteurs n'apportent aucune validation avec des sources externes de la proportion de patients ayant une récidive à distance après avoir eu une récidive locorégionale.

5.7. Résultats présentés par l'industriel

Les résultats présentés correspondent à l'analyse de référence retenue, conduite selon la méthode d'estimation des effets traitements relatifs fondées sur les polynômes fractionnaires pour l'ensemble des traitements adjuvants comparés, dans une approche homogène et conformément à l'invalidité de l'hypothèse de proportionnalité des risques pour dabrafenib+trametinib et pembrolizumab.

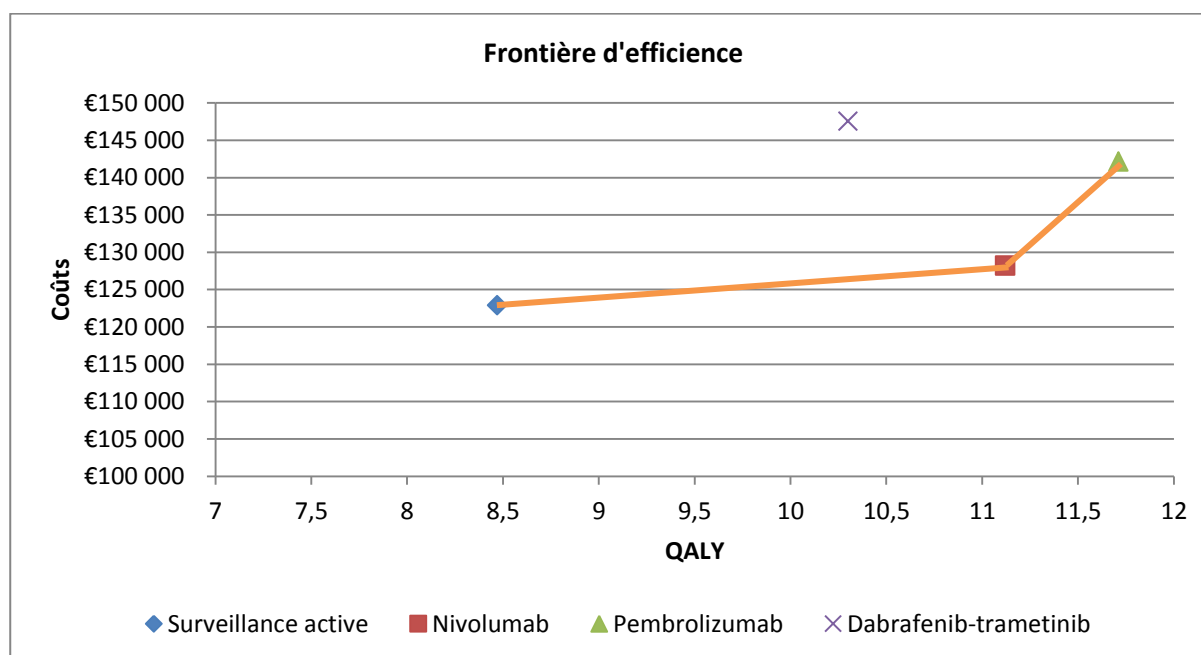
5.7.1. Résultats de l'étude d'efficience

Tableau 28. Résultats de l'analyse coût-utilité. Source : rapport technique de l'industriel.

	Coûts	QALY	RDCR
Surveillance active	122 889 €	8,47	Référence
Nivolumab	128 226 €	11,12	2 015 €/QALY
Pembrolizumab	142 142 €	11,71	23 475 €/QALY
Dabrafenib+trametinib	147 574 €	10,30	Dominé

Selon les hypothèses et choix méthodologiques retenus, au prix revendiqué par l'industriel, la frontière d'efficience est composée de la surveillance active et des deux immunothérapies nivolumab et pembrolizumab. L'association dabrafenib+trametinib est dominée : elle est plus chère et moins efficace que les immunothérapies.

Figure 17 : Frontière d'efficience. Source : rapport technique de l'industriel.



5.7.1. Résultats de l'analyse de coût

Dans l'analyse de référence, au prix revendiqué, le coût moyen total par patient atteint de mélanome de stade III, porteur de la mutation BRAF V600, après résection complète et dont le traitement adjuvant est l'association dabrafenib+trametinib, sur l'horizon temporel de 48 ans est de 147 574€, dont 84 486 € de coût d'acquisition de traitement adjuvant (57%) et 50 418 € de traitement de la rechute à distance (34%).

Tableau 29 : Coûts moyens par poste. Source : rapport technique de l'industriel.

Postes de coût	Dabrafenib+trametinib	Surveillance active	Nivolumab	Pembrolizumab
Survie sans récidive				
Acquisition	84 486 €	0 €	40 934 €	64 573 €
Administration	0 €	0 €	6 083 €	6 083 €
Événements indésirables	363 €	21 €	0	67 €
Suivi spécifique au traitement	756 €	0 €	0	0
Suivi de la pathologie	2 529 €	1 274 €	2 491 €	2 525 €
Récidive locorégionale				
Prise en charge de la rechute	246 €	340 €	249 €	210 €
Suivi de la pathologie	206 €	270 €	199 €	165 €
Rechute à distance				
Acquisition	50 418 €	112 996 €	72 086 €	62 825 €
Administration	3 538 €	1 545 €	1 181 €	1 029 €
Suivi spécifique au traitement	273 €	943 €	592 €	516 €
Suivi de la pathologie	342 €	459 €	302 €	263 €
Fin de vie	4 386 €	5 040 €	4 110 €	3 888 €
Total	147 574 €	122 889 €	128 226 €	142 142 €

5.7.2. Résultats de santé

Tableau 30 : Résultats de santé exprimés en années de vie et en QALY moyens par patients, estimés sur 46 ans. Source : rapport technique de l'industriel.

		Dabrafenib+trametinib	Surveillance active	Nivolumab	Pembrolizumab
Années de vie	Sans récurrence	10,1	7,3	11,0	12,0
	Récurrence locorégionale	1,0	1,4	1,0	0,9
	Récurrence à distance	0,8	1,1	0,7	0,6
	Total	11,9	9,8	12,8	13,4
QALY	Sans récurrence	8,84	6,42	9,69	10,48
	Désutilité EI	-0,028	-0,003	-0,002	-0,002
	Récurrence locorégionale	0,84	1,19	0,86	0,74
	Récurrence à distance	0,65	0,87	0,57	0,50
	Total	10,30	8,47	11,12	11,71

5.8. Analyse de l'incertitude

5.8.1. Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

Tableau 31 : analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation. Source : à partir du rapport technique de l'industriel.

			Résultats (AR = Dominé)
Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)
Horizon temporel / durée de simulation	Durée déterminée : 48 ans	3 ans	816 233 (vs nivolumab)
		5 ans	799 682 (vs nivolumab)
		10 ans	Dominé
		20 ans	Dominé
		30ans	Dominé
		60 ans	Dominé
Actualisation	4%	0%	Dominé
		6%	Dominé

5.8.2. Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle

Population simulée

Tableau 32. Résultats des analyses par sous-stade de la maladie. Source : à partir du rapport technique de l'industriel.

Nom	AR	AS	Résultats (AR = Dominé)
			RDCR (€/QALY)
Analyse par stade de la maladie	Stade III tous con- fondus	IIIA	Dominé
		IIIB	Dominé
		IIIC	38 653 (vs nivolumab)

Hypothèses de modélisation et d'extrapolation des courbes de survie

Tableau 33. Résultats des analyses de sensibilité sur les hypothèses de modélisation et d'extrapolation. Source : à partir du rapport technique de l'industriel.

			Résultats (AR = Dominé)
Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)
Traitement de la récidive locoré- gionale	Aucun	Parts de marché issues d'avis d'experts	Dominé
Traitement de la récidive à dis- tance	Répartition immu- nothéra- pie/thérapies ci- blées COMBI-AD + Hypothèse d'inversion pour les patients ini- tiant une immuno- thérapie Seul nivolumab, pembrolizumab et dabrafe- nib+trametinib sont disponibles	Répartition avis d'experts	Dominé
		Parts de marché observées Thérapies ciblées disponibles : + cobimeti- nib+vemurafenib, vemurafenib, dabrafenib	Dominé
		Répartition COMBI-AD Ensemble des thérapies disponibles	Dominé
		Répartition issue de Kandel et al Ensemble des thérapies disponibles	Dominé
		Répartition issue de Sassolas et al Seul nivolumab, pembrolizumab et dabrafe- nib+trametinib sont administrés	Dominé
Extrapolation de la RFS	Log-logistic (U) cure bras SA + HR polynôme fractionnaires	Log-logistic (U) cure bras SA et D+T	Dominé
		Gen. Gamma (U) cure bras SA et D+T	Dominé
		Log-normal (R) cure bras SA et HR	Dominé
		Log-normal (U) cure bras SA et HR	Dominé
		Gen. Gamma (R) cure bras SA et HR	Dominé
		Log-logistic (R) cure bras SA et HR	Dominé
		Weibull (U) cure bras SA et D+T	Dominé
		Weibull (U) cure bras SA et HR	Dominé
		Gompertz (U) cure bras SA et D+T	Dominé
		Gompertz (U) cure bras SA et HR	Dominé
		Weibull (R) cure bras SA et HR	Dominé
		Exponentielle cure bras SA et HR	Dominé
		Gompertz (R) cure bras SA et HR	Dominé
		Gen. Gamma (U) cure bras SA et HR	Dominé

		Log-normal (U) cure bras SA et D+T	Dominé
		Log-logistic (R) cure bras SA et D+T	Dominé
		Weibull (R) cure bras SA et D+T	Dominé
		Log-normal (R) cure bras SA et D+T	Dominé
		Gen. Gamma (R) cure bras SA et D+T	Dominé
		Exponentielle cure bras SA et D+T	Dominé
		Gompertz (R) cure bras SA et D+T	Dominé
Evènements sous-jacents à la RFS	Répartition spécifique au traitement	Répartition commune	Dominé
Extrapolation de la TT2L (classement des fonctions testées par BIC)	Gen. Gamma (R)	Log-normal (R)	Dominé
		Log-normal (R) cure	Dominé
		Log-logistic (R)	Dominé
		Log-normal (U)	Dominé
		Gen. Gamma (R) cure	Dominé
		Gen. Gamma (U)	Dominé
		Log-normal (U) cure	Dominé
		Log-logistic (R) cure	Dominé
		Log-logistic (U)	Dominé
		Log-logistic (U) cure	Dominé
		Weibull (R) cure	Référence
		Gen. Gamma (U) cure	Dominé
		Weibull (U) cure	Dominé
		Weibull (R)	Dominé
		Exponentielle (R)	Dominé
		Weibull (U)	Dominé
		Gompertz (R) cure	Référence
		Gompertz (R)	Dominé
		Gompertz (U) cure	Dominé
		Exponentielle (R) cure	Dominé
		Gompertz (U)	Dominé
Extrapolation de la TT2L (classement des fonctions testées par BIC)	Gen. Gamma (R) sans ajustement sur les données KM (36 mois)	Gen. Gamma (R) avec ajustement	Dominé
		Log-normal (R) avec ajustement	Dominé
		Log-normal (R) cure avec ajustement	Dominé
		Log-logistic (R) avec ajustement	Dominé
		Log-normal (U) avec ajustement	Dominé
		Gen. Gamma (R) cure avec ajustement	Dominé
		Gen. Gamma (U) avec ajustement	Dominé
		Log-normal (U) cure avec ajustement	Dominé
		Log-logistic (R) cure avec ajustement	Référence
		Log-logistic (U) avec ajustement	Dominé
		Log-logistic (U) cure avec ajustement	Dominé
		Weibull (R) cure avec ajustement	Référence
		Gen. Gamma (U) cure avec ajustement	Dominé
		Weibull (U) cure avec ajustement	Référence

		Weibull (R) avec ajustement	Dominé
		Exponentielle (R) avec ajustement	Dominé
		Weibull (U) avec ajustement	Dominé
		Gompertz (R) cure avec ajustement	Référence
		Gompertz (R) avec ajustement	Dominé
		Gompertz (U) cure avec ajustement	Référence
		Exponentielle (R) cure avec ajustement	Dominé
		Gompertz (U) avec ajustement	Dominé
2 ^{de} rechute à distance	Sans	Survie observée COMBI-AD – Exponentielle Cure	Dominé
		Survie observée COMBI-AD – Lognormal	Dominé
		Survie observée COMBI-AD – Log-logistic	Dominé
		Survie observée COMBI-AD – Lognormal + traitement par immunothérapie jusqu'à progression	Dominé
		Survie observée COMBI-AD – Lognormal + parts de marché : avis d'experts	Dominé
		Survie observée COMBI-AD – Lognormal + parts de marché : Sassolas et al	Dominé

Hypothèse nécessaire au calcul utilité

Tableau 34. Résultats des analyses de sensibilité sur l'estimation des utilités. Source : à partir du rapport technique de l'industriel.

Nom	AR	AS	Résultats (AR = Dominé) RDCR (€/QALY)
Désutilité liée aux EI	Désutilité par état de santé, avec spécification pour les traitements actifs + désutilité liée aux EI	Pas de désutilité liées aux EI	Dominé
		Désutilité liées aux EI uniquement pour dabrafenib+trametinib, autres comparateurs : application du score post traitement	Dominé
Désutilité liée au vieillissement	Sans	Avec	Dominé

Hypothèse nécessaire au calcul des coûts

Tableau 35. Résultats des analyses de sensibilité sur l'estimation des coûts. Source : à partir du rapport technique de l'industriel.

Nom	AR	AS	Résultats (AR = Dominé) RDCR (€/QALY)
Posologie dabrafenib+trametinib	Observée dans COMBI-AD	Prévue au RCP	Dominé
Gaspillage (immunothérapies)	Sans	Gaspillage intégral	Dominé
Durée maximal de traitement sous immunothé-	2 ans	3 ans	Dominé
		4 ans	Dominé

rapie (récidive à distance)		5 ans	Dominé
		Jusqu'à progression	Dominé
Durée du traitement adjuvant	Observée dans COMBI-AD	Prévue au protocole	Dominé
Prix de l'association dabrafenib+trametinib	Prix revendiqué : 96,59 €/mg	+10%	Dominé
		-30%	Dominé
		-60%	10 072 (vs SA)

5.8.3. Incertitude liée aux données entrées dans le modèle

L'impact de l'incertitude paramétrique inhérente à l'estimation des variables d'efficacité, de coût unitaire et de score d'utilité, est exploré par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

► Analyse de sensibilité déterministe

Aucune des analyses de sensibilité déterministes conduites sur les bornes hautes et basses des 32 paramètres testés ne modifiait la situation de dominance de l'association dabrafenib+trametinib : elle était toujours plus cher et moins efficace que les immunothérapies.

Seules deux analyses modifiaient la frontière d'efficience :

- la borne basse du pourcentage d'immunothérapies administrées lors de la récidive à distance pour la surveillance active,
- la borne haute du pourcentage d'immunothérapies administrées lors de la récidive à distance pour le traitement adjuvant par nivolumab.

Dans les deux cas, la frontière d'efficience était constituée de nivolumab et pembrolizumab (exclusion de la surveillance active).

► Analyses de sensibilité probabiliste

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

Les différentes variables intégrées dans l'analyse de sensibilité probabiliste (hors paramètres des courbes de survie) sont :

- Les caractéristiques des patients à l'entrée du modèle
 - sexe ratio : loi binomiale (probabilité 43% ; 970 événements)
 - poids hommes : loi log-normale (espérance 4,380 ; erreur type 0,051)
 - poids femmes : loi log-normale (espérance 4,171 ; erreur type 0,051)
 - surface corporelle : loi log-normale (espérance 0,604 ; erreur type 0,051)
 - âge : loi normale (espérance 50,4 ; erreur type 0,5)
- La distribution des événements sous-jacents pour la RFS
 - Décès : loi binomiale (probabilité 1% ; 413 événements)
 - % rechutes à distance - D+T : loi binomiale (probabilité 63% ; 166 événements)
 - % rechutes à distance – SA : loi binomiale (probabilité 60% ; 757 événements)
 - % rechutes à distance – nivolumab : loi binomiale (probabilité 57% ; 171 événements)
 - % rechutes à distance – pembrolizumab : loi binomiale (probabilité 58% ; 135 événements)
 - % rechutes à distance – toutes stratégies : loi binomiale (probabilité 59% ; 1684 événements)

- La distribution des traitements de la rechute à distance
 - % immunothérapies - D+T : loi binomiale (probabilité 72% ; 79 événements)
 - % immunothérapies – SA : loi binomiale (probabilité 24% ; 90 événements)
 - % immunothérapies – nivolumab : loi binomiale (probabilité 28% ; 78 événements)
 - % immunothérapies – pembrolizumab : loi binomiale (probabilité 28% ; 78 événements)
- Les utilités :
 - RFS sous traitement : loi béta (entre 0 et 1 ; P1=2805 et P2=438)
 - RFS post traitement : loi béta (entre 0 et 1 ; P1=3783 et P2=531)
 - LR : loi béta (entre 0 et « RFS post traitement » ; P1=128 et P2=5)
 - DR : loi béta (entre 0 et « LR » ; P1=103 et P2=5)
- HR RFS2 vs RFS : loi log-normale (espérance 0,212 ; erreur type 0,10)
- Durée de traitement adjuvant
 - Dabrafenib+trametinib : loi béta (entre 0 et 12 mois ; P1=595 et P2=265)
 - Nivolumab : loi béta (entre 0 et 12 mois ; P1=595 et P2=265)
 - Pembrolizumab : loi béta (entre 0 et 12 mois ; P1=595 et P2=265)
- Les coûts
 - Administration à l'hôpital : loi log-normale (espérance 5,89 ; erreur-type 0,051)
 - Transport : loi log-normale (espérance 4,58 ; erreur-type 0,051)
 - % recours aux transports : loi uniforme, entre 0% et 100%
 - Fin de vie – toutes causes : loi log-normale (espérance 8,93 ; erreur-type 0,051)
 - Fin de vie – mélanome : loi log-normale (espérance 9,11 ; erreur-type 0,051)
 - Rechute locorégionale : loi log-normale (espérance 7,26 ; erreur-type 0,051)
 - Suivi du mélanome avancé : loi log-normale (espérance 6,06 ; erreur-type 0,051)
 - Suivi spécifique aux bithérapies ciblées : loi log-normale (espérance 4,49 ; erreur-type 0,051)
 - Examen médical avant TT adjuvant – avec test BRAF : loi log-normale (espérance 6,57 ; erreur-type 0,051)
 - Examen médical avant TT adjuvant – sans test BRAF : loi log-normale (espérance 6,34 ; erreur-type 0,051)
 - Posologie pour dabrafenib+trametinib (en mg)
 - Dabrafenib adjuvant : loi béta (entre 0 et 300 ; P1=1362 et P2=264)
 - Trametinib adjuvant : loi béta (entre 0 et 2 ; P1=1544 et P2=162)
 - Dabrafenib métastatique : loi béta (entre 0 et 300 ; P1=1177 et P2=176)
 - Trametinib métastatique : loi béta (entre 0 et 2 ; P1=1344 et P2=117)

Figure 18 : nuage de points de l'analyse probabiliste. Source : Rapport technique de l'industriel.

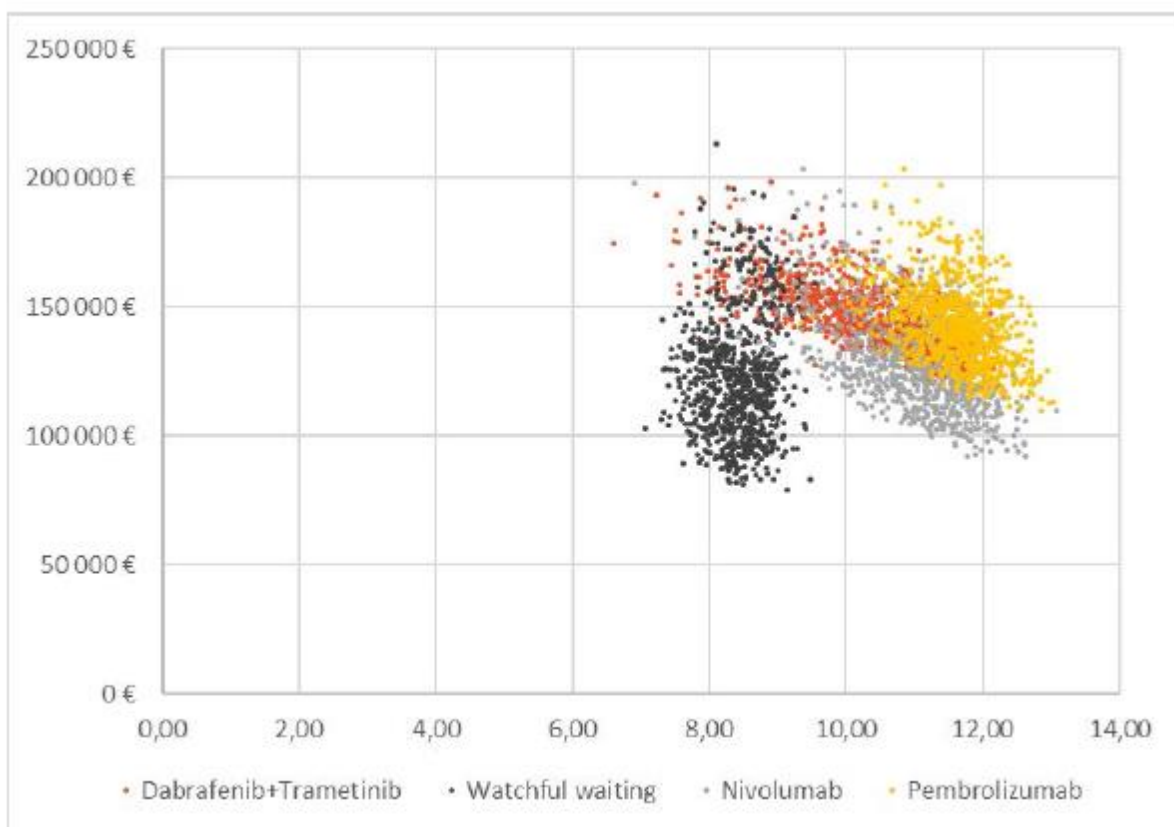
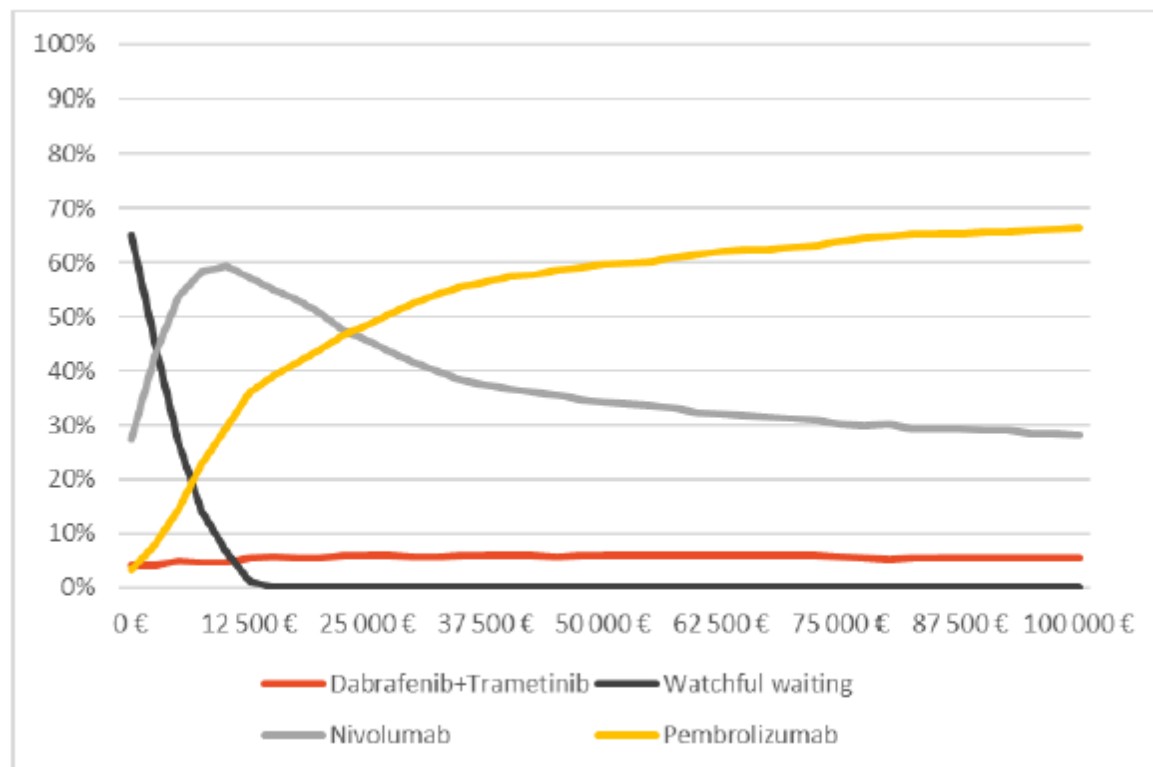


Figure 19 : Courbes d'acceptabilité. Source : Rapport technique de l'industriel.



L'analyse de sensibilité probabiliste montre que l'association dabrafenib+trametinib n'est jamais efficiente.

5.9. Discussion et conclusion

5.9.1. Discussion par l'industriel des résultats

L'industriel conclut que l'analyse médico-économique présentée permet d'observer une baisse des récidives sous traitement adjuvant actif par rapport à une stratégie de surveillance active.

Cette diminution des récidives modélisée tend à être plus importante pour le traitement adjuvant par immunothérapie (nivolumab et pembrolizumab). Le positionnement de ces deux thérapies est particulièrement sensible aux hypothèses de modélisation.

La baisse des récidives, en particulier à distance, permet des gains de santé car la mortalité est importante pour les mélanomes au stade métastatique. Ce stade de la maladie est également associé à d'importants coûts de traitements. Dans l'analyse économique présentée par l'industriel, ces coûts qui s'avèrent inférieurs pour le traitement adjuvant par l'association dabrafenib+trametinib, comparativement aux immunothérapies : les thérapies ciblées étant plus onéreuses que les immunothérapies, le coût du traitement adjuvant est en partie compensé après récidive à distance (pour les patients concernés) par les économies réalisées sur un moindre retraitement par cette même classe thérapeutique.

L'industriel conclut que l'association dabrafenib+trametinib est structurellement dominée par nivolumab avec des gains de santé inférieurs et des coûts supérieurs dès le stade adjuvant. Il considère en revanche que l'efficience de l'ensemble des traitements adjuvants actifs est démontrée comparativement à la surveillance active.

L'industriel estime par ailleurs que l'analyse médico-économique échoue à intégrer les conséquences des EI.

5.9.2. Analyse et conclusion de la HAS

► Résultats de l'étude médico-économique

Les résultats de l'analyse de référence concluent à la domination de l'association dabrafenib+trametinib par le traitement adjuvant par immunothérapie (nivolumab et pembrolizumab) : l'association est à la fois plus couteuse et moins efficace.

L'efficience d'une stratégie ne s'interprète que comparativement aux traitements sur la frontière d'efficience : il n'est ainsi pas possible de conclure à l'efficience de l'ensemble des traitements adjuvants actifs comparativement à la surveillance active. La situation des trois traitements actifs est à distinguer, et comparer les traitements deux à deux (par exemple l'association dabrafenib+trametinib vs surveillance active) sans tenir compte de leur place sur la frontière d'efficience n'est pas pertinent au sens de l'analyse économique dans un objectif d'optimisation des ressources.

L'intégration des conséquences des EI dans l'évaluation économique, tant en termes de coûts que de qualité de vie, s'interprète au regard des choix méthodologiques fait par l'industriel : la sélection restrictive des EI modélisés (au maximum 35% des EI observés pour l'association dabrafenib+trametinib), avec exclusion des EI de grade inférieurs à 3, y compris pour les EI immunologiques chronique est un choix de l'industriel, qui aurait pu être modifié, et empêche, de fait, une prise en compte optimale des conséquences économiques des EI dans l'analyse proposée.

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

La méthode d'exploration de l'incertitude, tant sur les choix et hypothèses de modélisation, que sur les paramètres du modèle est détaillée.

Aucune analyse de sensibilité permettant de prendre en compte l'incertitude entourant les effets traitements relatifs estimés via la MAR n'est présentée. Il s'agit pourtant de paramètres centraux de l'analyse de l'efficience, susceptibles de modifier la position des traitements comparés sur la

frontière d'efficience. Ces paramètres sont de surcroît entachés d'une forte incertitude compte tenu des limites de la MAR et des intervalles de confiance des estimations.

Par ailleurs, le pourcentage de simulations amenant à une modification des résultats de l'analyse de référence (association dabrafenib+trametinib non dominée) n'est pas précisé.

Sur les 101 hypothèses et choix de modélisation testés, dans 90 des cas (89%), la conclusion de l'analyse de référence n'est pas modifiée : l'association dabrafenib+trametinib est dominée, c'est-à-dire plus chère et moins efficace que ses comparateurs.

- 7 des analyses modifiant les conclusions sur l'efficience de l'association concernent des choix d'extrapolation qui peuvent être considérés comme peu plausibles compte tenu des critères statistiques et de la validité qui y est associée.
- 2 analyses concernent des horizons temporels très courts (3 et 5 ans). Ceci peut s'expliquer par l'effet traitement plus important à court terme de l'association dabrafenib+trametinib comparativement à ces comparateurs. Ces analyses ne permettent pas de capturer l'ensemble des conséquences attendues des stratégies évaluées.
- L'analyse chez les patients porteurs d'un mélanome de stade IIIC conclu à un RDCR de 38 653€/QALY de l'association versus nivolumab.
- Lorsque qu'une baisse de prix de dabrafenib+trametinib de -60% est testée, l'association apparaît sur la frontière d'efficience avec un RDCR de 10 072€/QALY versus la surveillance active

De la même façon, concernant l'incertitude paramétrique :

- aucune des analyses de sensibilité déterministes conduites sur les bornes hautes et basses des 32 paramètres testés ne modifiait la situation de dominance de l'association dabrafenib+trametinib ;
- l'analyse de sensibilité probabiliste montre que l'association dabrafenib+trametinib n'est jamais efficiente.

► Conclusion

Malgré l'incertitude entourant les nombreuses hypothèses et choix de modélisation (proportion de patients guéris à long terme suite à un traitement adjuvant, répartition des événements post-RFS, efficacité relative des traitements adjuvant, distribution et efficacité des traitements de la récurrence – en particulier à distance - après traitement adjuvant, prise en compte des EI), l'association dabrafenib+trametinib n'est pas efficiente, y compris lorsque cette incertitude est explorée. Cette conclusion peut donc être considérée comme robuste.

Les deux paramètres pertinents susceptibles de modifier cette conclusion sont :

- une baisse de prix : pour une diminution de -60% du prix, l'association dabrafenib+trametinib apparaît sur la frontière d'efficience avec un RDCR de 10 072€/QALY versus la surveillance active ;
- une administration restreinte aux patients de l'indication avec la maladie la plus avancée (mélanome de stade IIIC) : dans ce cas, l'association dabrafenib+trametinib apparaît sur la frontière d'efficience avec un RDCR de 38 653€/QALY versus nivolumab.

6. Annexe 4 – 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.

6.1. Objectif de l'analyse proposée

L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire proposée est de : mesurer les conséquences budgétaires sur les 5 premières années de la commercialisation de l'association TAFINLAR® + MEKINIST® dans son extension d'indication.

Analyse HAS

Aucun objectif n'est explicité en tant que tel de façon claire pour l'analyse proposé.

L'objectif déduit des éléments apportés est adapté.

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

► Perspective et horizon temporel

L'analyse d'impact budgétaire est conduite selon la perspective de l'assurance maladie sur un horizon temporel de 5 ans correspondant aux 5^{èmes} années pleines de commercialisation dans l'indication évaluée.

Analyse HAS

La perspective et l'horizon temporels retenus sont conformes.

► Population d'analyse et population cible

Population d'analyse

La population d'analyse correspond à la population de l'indication, à savoir les patients adultes atteints d'un mélanome cutané de stade III, porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète.

Population cible

En l'absence de donnée récente de prévalence et compte tenu de la durée de traitement limitée à un an dans cette indication, le calcul de la population cible sera fondé sur des données d'incidence.

Le nombre de nouveaux cas de mélanome en France en 2017 est estimé à 15 404 (Jéhannin-Ligier K et al.).

Environ 38% des patients seraient porteurs de la mutation BRAF, soit 5 853 patients (INCa). Les mutations du codon 600 représentent 90 % des mutations BRAF observées (INCa), soit, 5 267 patients porteurs de la mutation BRAF V600.

Dans la base de données RIC-Mel, les patients au stade III représentaient 12,3% des 20 274 patients inclus entre 2012 et 2018. En appliquant cette répartition à l'incidence des mélanomes en France, il peut être estimé que 650 patients au stade III porteurs de la mutation BRAF V600 seraient pris en charge chaque année en France.

Le traitement chirurgical permettrait une résection complète chez 70 à 100% des patients au stade III d'après avis d'expert. En retenant la borne maximale de cette estimation, **la population cible de l'association dabrafenib+trametinib dans cette indication est estimée à un maximum de 650 patients par an.**

Analyse HAS

La population d'analyse est cohérente avec la demande de remboursement et le calcul de la population cible est présenté et justifié.

L'extrapolation des données issues du registre RIC-Mel à la population française dans son ensemble est susceptible de souffrir d'un biais de représentativité tel que le soulignent les experts cliniciens français interrogés par l'industriel.

► Scénarios comparés

L'analyse d'impact budgétaire présentée repose sur la comparaison de deux scénarios :

- Un scénario sans les nouvelles stratégies disponibles : dans ce scénario, seule la surveillance active est disponible dans la prise en charge adjuvante du mélanome de stade III BRAF muté ;
- Un scénario avec les nouvelles stratégies disponibles : dans ce scénario, l'association dabrafenib+trametinib, le pembrolizumab et le nivolumab sont disponibles en plus de la surveillance active.

Dans son analyse de référence, l'industriel tient compte seulement de la mise à disposition de l'association dabrafenib+trametinib est considérée. Une analyse complémentaire est présentée tenant compte de l'arrivée concomitante des immunothérapies.

Analyse HAS

Le choix de ne pas considérer l'interféron à faible dose dans l'analyse d'impact budgétaire n'est pas suffisamment justifié.

Ce traitement était initialement considéré dans l'analyse déposée par l'industriel avant l'échange technique. La demande explicite de la HAS au moment de l'échange technique était d'intégrer l'ensemble des comparateurs pertinents aux analyses, y compris l'interféron (cf question 4 de l'échange technique en annexe).

L'argument de l'industriel pour ne pas inclure ce traitement est qu'il ne fait plus partie des traitements recommandés dans les dernières recommandations de la Société Française de Dermatologie. Or ces recommandations datent de novembre 2018 (l'échange technique ayant eu lieu en décembre 2018) et recommandant désormais l'utilisation des nouveaux traitements adjuvants du mélanome.

en cours d'évaluation (dabrafenib+trametinib, nivolumab et pembrolizumab), elles apparaissent trop récentes pour être représentative de la pratique avant la mise à disposition des nouvelles thérapies évaluées dans le cadre de cette analyse d'impact budgétaire.

L'analyse de référence proposée par l'industriel, tenant compte uniquement de la mise à disposition de l'association dabrafenib+trametinib comme nouvelle thérapie adjuvante mise à disposition, ne correspond pas à la situation actuelle. Les trois thérapies nivolumab, pembrolizumab et l'association dabrafenib+trametinib ont fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en juillet 2018 dans l'indication évaluée et seront donc mise à disposition de façon concomitante. Ainsi, en cohérence avec la pratique actuelle et les comparateurs retenus dans l'analyse de l'efficience, ne seront repris que les résultats de l'analyse tenant compte de l'arrivée concomitante des nouveaux traitements adjuvant du mélanome (analyse complémentaire de l'industriel).

6.3. Méthode et hypothèses

► Description générale

Le modèle d'impact budgétaire suppose un lissage uniforme au cours du temps de l'incidence des patients : en moyenne, la pathologie des patients est diagnostiquée au milieu de l'année.

Le modèle d'impact budgétaire reprend pour chaque patient incident les résultats extrapolés au tous les 6 mois par le modèle d'efficience pour documenter les coûts de prise en charge associés à de ce patient. Ces résultats sont distingués selon la stratégie adjuvant administrée au patient (surveillance active, association dabrafenib+trametinib, nivolumab ou pembrolizumab).

Les coûts relatifs à chaque traitement adjuvant sont ensuite pondérés du nombre de patients attendus être traités selon les parts de marché de chaque scénario comparé.

L'impact budgétaire résulte du différentiel de coûts totaux entre les deux scénarios.

Analyse HAS

La méthode de calcul de l'impact budgétaire est conforme.

► Parts de marché

Les parts de marché retenues par l'industriel pour chacun des scénarios comparés, pour l'analyse de référence retenue par la HAS, sont présentées Tableau 36.

Tableau 36 : parts de marché de l'analyse d'impact budgétaire. Source : rapport technique de l'industriel.

	2019	2020	2021	2022	2023
Scénario SANS les nouvelles stratégies disponibles					
Surveillance active	100%	100%	100%	100%	100%
Scénario AVEC les nouvelles stratégies disponibles					
Surveillance active					
Dabrafenib+trametinib					
Nivolumab					
Pembrolizumab					

Analyse HAS

Aucun rationnel n'est présenté quant à l'estimation des parts de marché modélisées. Il est uniquement précisé que l'hypothèse retenue est le partage à hauteur de **xxx** de parts de marché chacune pour la bithérapie ciblée et les immunothérapies. *A minima*, une discussion sur un possible parallèle avec l'introduction de ces mêmes thérapies au stade métastatique aurait pu être présentée.

La stabilité des parts de marché au cours du temps, y compris dès 2019, aurait dû être discutée et testée.

6.4. Mesure et valorisation des coûts*Méthode*

Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser correspondent à ceux estimés dans le cadre de l'analyse d'efficience.

Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB correspondent aux :

- Les coûts de prise en charge dans l'état RFS : acquisition des traitements, administration des thérapies administrées par voie intraveineuses (immunothérapies), événements indésirables, suivi spécifique aux thérapies ciblées, suivi général (incluant l'examen du patient avant initiation d'un traitement adjuvant) ;
- Les coûts de prise en charge dans l'état LR : prise en charge chirurgicale de la rechute, suivi général ;
- Les coûts de prise en charge dans l'état DR : acquisition des traitements, administration des thérapies administrées par voie intraveineuses (immunothérapies), suivi spécifique aux thérapies ciblées, suivi général ;
- Les coûts de fin de vie.

Analyse HAS

Les estimations de coûts introduites dans l'AIB s'appuient sur les résultats du modèle d'efficience. L'analyse d'efficience de référence de l'industriel n'a pas été retenue compte tenu de la méthodologie inadaptée pour la modélisation des effets traitements relatifs (application de HR indépendants du temps pour les immunothérapies alors que l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas vérifiée pour le pembrolizumab et que l'utilisation d'une méthode homogène avait été demandée lors de l'échange technique), c'est l'analyse complémentaire mobilisant la méthode des polynômes fractionnaires qui a été retenue en analyse de référence par la HAS. Hors les coûts introduits dans l'AIB ne sont pas estimés selon cette méthode, ce qui invalide les estimations de coûts proposées par l'industriel pour le calcul de l'impact budgétaire.

6.5. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

► Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 37 : Populations rejointes. Source : rapport technique de l'industriel.

	2019	2020	2021	2022	2023
Scénario SANS les nouvelles stratégies disponibles					
Surveillance active	650	650	650	650	650
Scénario AVEC les nouvelles stratégies disponibles					
Surveillance active					
Dabrafenib+trametinib					
Nivolumab					
Pembrolizumab					

► Coûts totaux et désagrégés par poste

Analyse HAS

Compte tenu de l'invalidité de la méthode retenue pour l'analyse de l'efficience (analyse de référence de l'industriel différente de l'analyse de référence retenue par la HAS) dont sont issus les coûts introduits dans l'AIB, les résultats de l'AIB ne peuvent être présentés.

6.6. Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

Les paramètres et hypothèses suivants, ont été considérés dans les analyses de sensibilité proposées par l'industriel :

- Taille de la population-cible, avec une variation arbitraire de $\pm 10\%$;
- Incertitude des taux de pénétration des nouvelles stratégies (± 10 points) ;
- Conformément aux résultats de l'analyse d'efficience, les hypothèses de modélisation et paramètres préalablement identifiés comme les plus sensibles du modèle et réalistes cliniquement ont été testées, à savoir :
 - Impact du prix du produit avec les hypothèses de prix utilisées dans le dossier d'efficience : $+10\%$, -30% , -60% ;
 - Les parcours thérapeutiques attendus par les experts cliniciens français pour la 1^{ère} ligne au stade métastatique ;
 - La méthode retenue pour extrapoler les données de RFS ;
 - Le modèle statistique retenu pour extrapoler les données de TT2L ;
 - La prise en compte de la posologie prévue pour l'association dabrafenib+trametinib ;
 - L'augmentation de la durée maximale de traitement sous immunothérapie au stade métastatique ;
 - La prise en compte de la 2^{nde} ligne de traitement au stade métastatique ;
 - La prise en compte de la durée de traitement prévue par le RCP pour les stratégies adjuvantes (12 mois).

Analyse HAS

Compte tenu de l'invalidité des résultats de l'analyse d'impact budgétaire, les résultats des analyses de sensibilité ne sont pas présentés.

7. Annexe 5 – 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 16 avril 2019, l'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le 14 mai 2019.

ECCHANGE TECHNIQUE

Analyse de l'efficience de l'association Tafinlar® et Mekinist® dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome cutané de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète

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

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

Analyse de référence actuelle	Modifications proposées	Question
Horizon temporel : 60 ans	Horizon temporel plus court compte tenu de l'âge des patients et de l'incertitude sur le parcours thérapeutique à moyen/long terme	2
Comparateurs : Dabrafenib + trametinib et surveillance active	Comparateurs : Dabrafenib + trametinib, surveillance active, interféron, anti-PD1, vemurafenib	4
Etats de santé : 2 lignes de traitement modélisées au stade métastatique	Etats de santé : 1 seule ligne de traitement modélisée au stade métastatique	5
Estimation des effets traitements relatifs : modélisation indépendante des courbes de Kaplan-Meier, autre méthode pour les comparateurs (HR de la comparaison indirecte)	Méthode homogène entre les différents comparateurs : application des effets traitements relatifs estimés au moyen de la comparaison indirecte (dont la méthode aura été ajustée en fonction de la vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques pour chaque comparateur) au bras surveillance active	6
Traitements administrés au stade métastatique en 1 ^{ère} ligne : hypothèses simplificatrices de représentativité des classes thérapeutique (immunothérapie, thérapie ciblée) par un ou deux traitements seulement	Prise en compte du détail des traitements observés dans l'essai COMBI-AD	8b
Répartition des événements sous-jacents à la RFS : répartition uniforme au cours du temps tous comparateurs confondus	Choix moins en faveur de l'association dabrafenib+trametinib (par exemple distinction selon le traitement modélisé)	9
Extrapolation des courbes de RFS : modèle Log-Logistic (U) Cure	Modèle Log-Logistic (R) cure cohérent avec les données de l'analyse finale de l'essai COMBI-AD	13
Extrapolation des courbes de TT2L : modèle Lognormal (R) Cure	Modèle Gamma correspondant aux critères AIC/BIC	14

Application d'une valeur d'utilité spécifique au traitement	Application d'une désutilité liée aux EI pour l'ensemble des traitements comparés	21
Coûts de transport : application uniquement à la part de transports remboursés	Prise en compte de l'ensemble des coûts de transport conformément à la perspective retenue	27
Coûts de suivi : non prise en compte des dépassements d'honoraires	Prise en compte des dépassements d'honoraires conformément à la perspective retenue	28

Contexte

1. Pourriez-vous compléter la section 4 du rapport technique (synthèse des évaluations économiques disponibles) avec d'éventuelles évaluations pour les autres produits disponibles dans l'indication ?

Choix structurants

Horizon temporel

2. **Pourriez-vous justifier et discuter la pertinence et la plausibilité d'un horizon temporel de 60 ans, correspondant à une durée de vie pouvant aller jusqu'à 105 ans, pour des patients ayant un mélanome cutané de stade III, dont une partie évoluera jusqu'au stade métastatique ? En analyse de référence, un horizon plus court, correspondant par exemple au temps auquel un faible pourcentage de patients (par exemple 5%) reste en vie, pourra être sélectionné. Page 155 du rapport technique, une espérance de vie de 30 ans des patients est évoquée.**

Comparateurs

3. **Pourriez-vous préciser les arguments soutenant l'exclusion de la thérapie ciblée anti-BRAF vemurafenib des comparateurs de l'analyse de l'efficience ?**

La monothérapie par vemurafenib est observée comme traitement adjuvant suite à une rechute dans l'essai COMBI-AD et est incluse dans le réseau de la méta-analyse. Aucun argumentaire sur l'inclusion ou non de cette thérapie dans la liste des comparateurs n'est présentée dans le rapport technique de l'analyse de l'efficience.

4. **Il est attendu qu'une nouvelle analyse de référence soit réalisée prenant en compte l'ensemble des comparateurs pertinents, c'est-à-dire les anti-PD1 (pembrolizumab et nivolumab), l'interféron (faible dose) et le cas échéant la thérapie ciblée anti-BRAF vemurafenib. Toutes les analyses de sensibilité, associées à cette nouvelle analyse de référence, doivent être réalisées.**

Les limites présentées pour ne pas inclure les comparateurs en analyse de référence sont insuffisantes pour justifier cette exclusion :

- Le statut mutationnel BRAF n'est pas une covariable d'interaction avec l'effet traitement pour l'ensemble de ces comparateurs, les résultats non spécifiques à ce sous-groupe peuvent donc être exploités ;
- Si l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas vérifiée (elle doit être évaluée pour l'ensemble des comparateurs), des méthodes alternatives d'estimation et d'intégration des effets traitements relatifs doivent être mises en œuvres (cf question 6d).

Modélisation

Structure du modèle

5. **Compte tenu de l'incertitude sur les stratégies thérapeutiques à un stade métastatique notamment en fonction du traitement adjuvant administré, et des hypothèses nécessaires à formuler (valeur d'utilité, reconstitution des données...), il est attendu qu'une structure de modèle plus simple avec un seul état de récurrence à distance (DR) soit considérée en analyse de référence. Le modèle prenant en compte 2 lignes métastatiques peut être proposé en analyse complémentaire.**

Données d'efficacité

- **Estimation des effets traitements relatifs**

D'une façon générale, l'information transmise dans le rapport technique est très insuffisante pour pouvoir juger de la qualité de la comparaison indirecte et les méthodes d'estimation des effets traitements relatifs adoptées ne sont pas acceptables :

- ▶ La méthode d'estimation et d'introduction des effets traitement est hétérogène entre le bras traitement évalué dabrafenib+trametinib et les comparateurs : utilisation des courbes de KM de l'essai COMBI-AD pour le dabrafenib+trametinib versus utilisation du HR de la comparaison indirecte pour les comparateurs. Cette méthode n'est pas acceptable, d'autant plus que l'impact d'utiliser une méthode hétérogène sur le résultat d'efficience n'est pas connu (pas testé en analyse de sensibilité).
- ▶ Les estimations des effets traitements relatifs des comparateurs proviennent de plusieurs comparaisons indirectes : groupe 1 pour l'interféron et groupe 3 pour pembrolizumab. Cette méthode hétérogène n'est pas acceptable.
- ▶ Les estimations des effets traitements relatifs des anti-PD1 reposent sur un sous-groupe de patients présentant la mutation BRAF, sous-groupe non stratifié dans le protocole de randomisation alors qu'aucune donnée disponible ne permet d'étayer l'hypothèse selon laquelle le statut mutationnel BRAF est une covariable impactant l'effet traitement. Cette méthode n'est pas acceptable.
- ▶ L'utilisation d'un modèle de Cox à risques proportionnels n'est pas suffisamment justifiée et ne paraît pas acceptable pour estimer l'effet traitement relatif du bras dabrafenib+trametinib.

6. Il est attendu que les effets traitements relatifs soient estimés via une seule et même comparaison indirecte intégrant tous les traitements pris en compte dans le modèle.

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

- Méthode de revue de littérature et résultat de la sélection des essais ;
- Présentation des principales caractéristiques et résultats des essais retenus et analyse critique de leur qualité (présence de biais) ;
- Présentation des réseaux pour chaque critère évalué ;
- Identification des potentielles covariables d'interaction avec l'effet traitement (caractéristiques essais et patients), présentation de la répartition des covariables d'interaction dans les essais inclus, mise en œuvre de méthode statistique pour gérer ces éventuels déséquilibres ;
- Etude de la cohérence dans le cas où des comparaisons directe et indirecte existent pour comparer deux traitements ;
- Présentation et justification de la méthode utilisée (modèle à effets fixes/ aléatoires, lois de distributions a priori choisies, paramètres de simulation - nombre de simulation, tests de convergence réalisés) ;
- Présentation et interprétation des résultats des comparaisons du réseau avec une mesure de l'incertitude, pour chaque critère évalué.

b. Il est attendu que la comparaison indirecte prenne en compte l'intégralité des données disponibles sur les anti-PD1 et le vemurafénib dans le stade III (variable de stratification dans tous les essais).

D'après les données disponibles dans les essais Keynote 054 et Checkmate 238, le statut mutationnel BRAF n'est pas une covariable d'interaction avec l'effet traitement des anti-PD1 ; les analyses réalisées sur les sous-groupes de patients ayant la mutation BRAF n'étant pas concluantes. Ainsi la réalisation de comparaisons indirectes uniquement sur les sous-groupes de patients avec la mutation BRAF, amenant ainsi à perdre le bénéfice de la randomisation pour l'estimation de l'effet traitement utilisé dans la méta-analyse, n'est pas justifiée.

c. Il est attendu que l'estimation des effets de tous les traitements provienne de la comparaison indirecte réalisée au point 2b. ci-dessus.

En analyse de référence, la méthode d'estimation et d'introduction des effets traitements dans le modèle doit être homogène entre le traitement évalué et les comparateurs. En analyse de sensibilité, la prise en compte des courbes de KM du traitement évalué, plutôt que l'estimation provenant de la comparaison indirecte, peut être testée.

Le traitement de référence de la comparaison indirecte doit être celui pour lequel les preuves cliniques sont les plus solides et avec le plus long recul, à savoir, sauf justification, la surveillance active. L'hypothèse selon laquelle les bras surveillance active des différents essais sont identiques doit être discutée. Une présentation des caractéristiques des populations et les modalités de la surveillance active dans les différents essais est attendue afin d'appuyer cette hypothèse. Si des différences existent dans les caractéristiques des populations et les modalités de la surveillance active, une discussion sur l'hétérogénéité des études et sur les effets pouvant modifier l'effet traitement est attendue.

- d. Il est attendu que l'utilisation d'un modèle de Cox standard avec hypothèse de proportionnalité des risques soit davantage explicitée. Si cette hypothèse n'est pas vérifiée, il est attendu que d'autres modèles soient testés.**

L'hypothèse de proportionnalité des risques doit être discutée pour chaque comparateur et critère évalué, à partir de l'inspection des courbes du logarithme de risque cumulé et des courbes de risque instantanée et du test des résidus de Schoenfeld. Si cette hypothèse n'est pas vérifiée, d'autres modèles doivent être testés **et retenus en analyse de référence** : modèle à polynômes fractionnaires, modèle AFT, modèle estimant des HR par phase de temps.

- **Intégration des données dans la modélisation**

Concernant les stratégies thérapeutiques

7. Pourriez-vous expliciter l'hypothèse d'absence de traitement actif dans l'état de récurrence locorégionale ?

Une intervention chirurgicale est réalisée pour tous les patients ayant une récurrence locorégionale, mais aucun traitement adjuvant n'est pris en compte. Dans l'essai COMBI-AD, 19% des patients du bras dabrafénib+trametinib reçoivent un traitement adjuvant à la suite d'une rechute locorégionale, 26% dans le bras surveillance active. Des analyses de sensibilité pourraient être réalisées en prenant en compte : les données observées dans l'essai COMBI-AD, les avis d'experts ou des traitements actifs pour les patients ne pouvant pas avoir recours à la chirurgie par exemple.

8. Pourriez-vous discuter les choix réalisés concernant la répartition des traitements en 1^{ère} ligne métastatique ?
- Pourriez-vous justifier vos choix au regard des valeurs prises dans le modèle soumis au NICE : 43,9% d'immunothérapie et 56,1% de thérapies ciblées (Source : COMBI-AD, CSR) ?
 - Pourriez-vous prendre en compte, en analyse de référence ou, à minima en analyse de sensibilité si justifié, l'ensemble des traitements observés dans l'essai COMBI-AD, dont le vemurafénib, l'ipilimumab, l'association nivolumab+ipilimumab et l'association vemurafénib+cobimétinib ?
 - Pourriez-vous tester en analyse de sensibilité une répartition de traitements en 1^{ère} ligne métastatique identique entre les bras de traitement ?

Concernant l'intégration des données cliniques (courbes de survie ou proportions d'événements sous-jacents)

9. Pourriez-vous prendre en compte dans l'analyse de référence, une hypothèse plus conservatrice sur la répartition des événements sous-jacents post-RFS, permettant de ne pas sous-estimer les proportions de rechutes à distance ou de décès dans le bras dabrafénib+trametinib ? Les données observées dans les essais pourraient être prises en compte.

La prise en compte d'une répartition identique des événements sous-jacents à la RFS (LR, DR et décès) quel que soit le traitement pris en RFS est un choix non conservateur, en faveur de l'association dabrafénib+trametinib. D'après les données observées dans l'essai COMBI-AD, les proportions de rechutes locorégionales ou à distance ne sont pas stables au cours du temps. Les proportions identiques considérées

pour la rechute à distance (57%) ou le décès (1%) amènent à sous-estimer ces événements (plus coûteux et avec une moindre utilité) dans le bras dabrafenib+trametinib.

10. Pourriez-vous justifier le fait de prendre en compte la même répartition des événements sous-jacents post-RFS (LR, DR1, décès) pour les comparateurs non présents dans l'essai COMBI-AD, ne reflétant ainsi pas les proportions observées dans les essais ?

Notamment, l'essai KEYNOTE 054 sur pembrolizumab indique des proportions différentes : 57,8% de rechute à distance dans le bras pembrolizumab versus 63,9% dans le bras surveillance active, alors que cette proportion est de 62,7% dans le bras dabrafenib+trametinib de l'essai COMBI-AD. Il est attendu que les proportions disponibles dans les différents essais cliniques soient présentées et que les valeurs introduites dans le modèle soient justifiées.

11. Concernant la répartition des événements sous-jacents pour la courbe TT2L, il est indiqué dans le rapport technique qu'une répartition identique est appliquée, quel que soit le traitement pris en 1^{ère} ligne métastatique (DR1) : une 2^{nde} ligne de traitement dans 76% des cas et un décès dans 24% des cas. Or dans le modèle Excel, ces proportions sont respectivement de 63% et 37%. Pourriez-vous éclaircir ce point ?

Concernant l'extrapolation des courbes de survie

12. Pourriez-vous préciser et discuter à partir des données disponibles la proportion de patients guéris estimée à partir des « cure model » pour chaque traitement ?
13. **Concernant l'extrapolation des courbes de RFS, pourriez-vous privilégier en analyse de référence une hypothèse plus conservatrice et cohérente par rapport aux données de l'analyse finale du 30/06/2017, notamment à partir d'un modèle Log-Logistic (R) cure ?**
14. **Pourriez-vous privilégier en analyse de référence une hypothèse plus conservatrice et correspondant au choix selon les critères statistiques concernant l'extrapolation des courbes TT2L, notamment à partir d'une fonction paramétrique standard Gamma ?**

De façon générale, il est attendu une discussion sur l'utilisation d'un « cure model » pour l'extrapolation de la TT2L considérant les traitements administrés à ce stade de la maladie, leur mode d'action (possibilité ou non d'avoir des « longs répondeurs », modélisés par ce type d'approche), et les autres arguments que les avis d'experts non documentés qui soutiennent ce choix.

15. **De la même façon, pourriez-vous privilégier pour l'analyse complémentaire une hypothèse plus conservatrice et correspondant au choix selon les critères statistiques concernant l'extrapolation de la courbe 2LOS, notamment à partir d'une fonction paramétrique standard Lognormal ?**

Il est également attendu une discussion sur l'utilisation d'un « cure model » pour l'extrapolation de la au stade métastatique, pour l'ensemble des traitements modélisés à ce stade. Les données de survies présentées figure 32 ne semblent pas suffisantes pour justifier l'observation d'un plateau compte tenu du nombre de patients dans les différentes études.

Evénements indésirables

16. Pourriez-vous indiquer la fréquence totale des événements indésirables observés dans les essais (à minima pour COMBI-AD) et finalement retenus dans la modélisation (cf tableau 29 du rapport technique) en nombre d'événement et non en nombre de patients ?
17. **Il est attendu que la durée de modélisation des événements indésirables et leur éventuelle récurrence soit justifiée. Pourriez-vous préciser la durée moyenne et la récurrence observées dans l'essai clinique COMBI-AD pour chaque type d'événement indésirable retenu dans la modélisation ?**
18. Pourriez-vous justifier l'hypothèse d'absence de survenue d'événement indésirable après la fin du traitement à partir des données observées dans les essais cliniques ?

Validation externe

- 19. Pourriez-vous comparer les résultats en termes de survie sans récurrence, récurrence locorégionale et métastatique et de survie globale avec les données disponibles dans les cohortes françaises Melbase et RIC-MEL ?**

Identification, mesure et valorisation des utilités

20. Concernant l'estimation de l'utilité dans l'état RFS, pourriez-vous :
- Expliciter le fait de ne pas avoir considéré que les patients sous surveillance active n'étaient pas « en cours de traitement » (cf tableau 32) ;
 - Détailler comment ont été utilisés pour l'estimation des valeurs d'utilité les questionnaires recueillis dans le bras surveillance active compte tenue de cette hypothèse ;
 - Discuter l'impact de la répartition des questionnaires de ce groupe (patients du bras surveillance active de l'essai) dans l'estimation d'une valeur d'utilité commune « post-traitement » pour l'ensemble des patients, y compris ceux ayant précédemment reçu une thérapie ciblée ;
 - Renseigner la valeur d'utilité relative à l'état de santé « RFS – post-traitement » pour les patients du bras surveillance active uniquement ;
 - Renseigner la valeur d'utilité relative à l'état de santé « RFS – post-traitement » pour les patients du bras dabrafenib + trametinib uniquement ?
- 21. En cohérence avec les modifications proposées dans l'analyse de références relative aux comparateurs retenus, il est attendu qu'une désutilité liée aux EI associés au traitement soit appliquée pour l'ensemble des traitements (en appliquant une méthode homogène) ?**
22. Pourriez-vous préciser si des données issues de la littérature peuvent venir étayer les scores d'utilité estimés à partir des données de l'essai COMBI-AD ?

Identification, mesure et valorisation des coûts

23. Concernant la posologie appliquée pour dabrafenib+trametinib dans l'analyse de référence :
- Pourriez-vous préciser la source retenue (dose recommandée ou dose observée dans l'essai) ?

Dans le rapport technique p.159, il est indiqué que les doses recommandées sont prises en compte en analyse de référence, soit 300mg de dabrafenib et 2mg de trametinib ; le calcul du coût de traitement journalier indique (383,80€) correspond bien à ces dosages. En revanche, p.179 du rapport technique ainsi que dans le modèle Excel, les dosages indiqués en analyse de référence sont ceux correspondants à ce qui est observé dans l'essai COMBI-AD (251,3mg de dabrafenib et 1,81mg de trametinib). Pourriez-vous éclaircir ce point ?

- Pourriez-vous préciser si les dosages recommandés de l'association dabrafenib+trametinib en adjuvant sont les mêmes qu'au stade métastatique ? Si non, quels sont les dosages appliqués pour l'association au stade métastatique en analyse de référence ?
24. Pourriez-vous préciser si des examens sont nécessaires avant l'instauration des traitements adjuvants, comme pour le stade métastatique ? Si oui, il est attendu que les coûts de ces examens soient pris en compte.
25. Concernant les durées de traitement en 2^{ème} ligne métastatique, pourriez-vous privilégier, dans le cadre de l'analyse complémentaire, un choix homogène pour tous les traitements, à savoir un traitement jusqu'à progression ?

26. Concernant la mesure et la valorisation de l'administration des thérapies administrées par voie intraveineuse (tableau 39 p.166), il semblerait qu'il y ait une inversion sur le nombre de séjour entre les établissements à statut privé et public. Pourriez-vous corriger ce point ?
27. Compte tenu de la perspective retenue, pourriez-vous justifier de ne pas appliquer de coût de transports pour les 64% de patients qui n'ont pas recours à un transport remboursé pour la réalisation d'une séance de chimiothérapie à l'hôpital ? Il est attendu qu'un coût de transport soit pris en compte pour ces patients, sachant que le calcul réalisé sur les données DAMIR prennent en compte les véhicules personnels.
28. Compte tenu de la perspective retenue, pourriez-vous prendre en compte les dépassements d'honoraires associés aux consultations et examens de suivi de la maladie et de suivi spécifique aux traitements ?
29. Pourriez-vous justifier de ne pas comptabiliser à minima d'examen de biologie pour l'événement indésirable de grade 3-4 « Augmentation ASAT/ALAT » ?
30. Pourriez-vous davantage expliciter l'hypothèse selon laquelle tous les patients ont une intervention chirurgicale après récurrence locorégionale ? N'y a-t-il pas une partie de ces patients devenue inopérable ?
31. Pourriez-vous comparer les coûts estimés pour les lignes adjuvantes et métastatiques avec les données publiées dans la littérature notamment à partir de la cohorte Melbase (par ex : l'étude de Grange et al ; M. Kandel et al. Update of survival and cost of metastatic melanoma with new drugs: Estimations from the MelBase cohort)?
32. Pourriez-vous en synthèse nous fournir un tableau récapitulant les coûts par cycle, pour chaque poste de coût et chaque traitement ?
33. Pour chaque traitement adjuvant, pourriez-vous présenter les coûts liés à chaque traitement administré au stade métastatique ?

Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

34. Pourriez-vous présenter :

- a. les traces de Markov pour chacun des comparateurs et indiquer comment les obtenir à partir du modèle Excel ?
 - b. la répartition des patients dans les différents états de santé du modèle pour chaque bras de traitements : à 1 an, 3 ans, 5 ans, 10 ans, 15 ans, 20ans, 30 ans, 40 ans et 50 ans ?
35. Pourriez-vous présenter de façon synthétique l'ensemble des évolutions possibles de la maladie (y compris l'absence de récurrence locorégionale et/ou métastatique) et des « parcours thérapeutiques » possibles avec la proportion de patients qui y sont associés pour chaque traitement adjuvant comparé ? Une discussion sur la plausibilité de ces parcours (et d'éventuels retraitements par des produits de la même classe thérapeutique) est attendue.

Traitement adjuvant	Traitement de la rechute locorégionale	Traitement de la rechute métastatique
Dabrafenib+Trametinib (%)	Surveillance active (%)	Pembrolizumab (%)
		Nivolumab (%)
		Nivolumab+ipilumab (%)
		Pas de rechute (%)
	Traitement actif (%)	Pembrolizumab (%)
		...
		Pas de rechute (%)
	Pas de rechute (%)	Pembrolizumab (%)
		...
		Pas de rechute (%)

Surveillance active (%)	Surveillance active (%)	...
	...	...
Pembrolizumab (%)	Surveillance active (%)	...
....	...	...

36. Pourriez-vous détailler et identifier les stratégies sur les figures de résultats (nom ou couleurs des points différents et pas uniquement en fonction de leur position sur la frontière d'efficience) ?
37. Pourriez-vous justifier les courbes d'extrapolation sélectionnées dans les analyses par stade (IIIA, IIIB, IIIC) et conserver en scénario de référence celle avec le meilleur ajustement selon les critères statistiques AIC/BIC ?
38. Pourriez-vous conduire les analyses de sensibilité supplémentaires reportées dans le tableau ci-dessous (le cas échéant le numéro de la question correspondante est reporté) ?

Analyses de sensibilité supplémentaires par rapport à la nouvelle analyse de référence demandée	Questions correspondantes
Prise en compte des courbes de KM du traitement évalué, plutôt que l'estimation provenant de la comparaison indirecte	6c
Traitement actif lors de la rechute locorégionale : prise en compte les données observées dans l'essai COMBI-AD, d'avis d'experts ou des traitements actifs	7
Analyse avec un coût de traitement au stade métastatique commun aux différents traitements adjuvant (pas de distinction de parcours)	8c
Tester une durée de traitement de 12 mois pour la bithérapie tel qu'indiqué dans le RCP pour l'indication évaluée	

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 discuter de la transposabilité à l'ensemble de la population de patients français des données de la base RIC-Mel utilisée pour le calcul des patients atteints de mélanome au stade III ? Est-il possible d'avoir une répartition spécifique aux patients porteurs de la mutation BRAF ? Des sources de données alternatives sont-elles disponibles pour étayer et tester ce paramètre ?

Modélisation

De façon générale, les différents paramètres et choix de modélisation de l'AIB sont très peu détaillés et font appel à différentes données et résultats de l'analyse de l'efficience qui ne sont pas repris dans le rapport technique de l'AIB, ne permettant pas de juger de leur cohérence et leur plausibilité dans le cadre de cette analyse.

2. **En cohérence avec les modifications proposées dans l'analyse de l'efficience, pouvez-vous modifier l'analyse d'impact budgétaire en prenant notamment en compte :**
 - a. les nouveaux pourcentages de rechutes,
 - b. une seule ligne de traitement au stade métastatique.
3. Pouvez-vous discuter la pertinence de l'introduction des données de répartition des patients selon les différents traitements considérés et leur durée dans l'AIB (traitement adjuvant, traitement au stade métastatique) selon des cycles de deux mois considérant le calcul de coûts annuels dans l'AIB ? Pourriez-vous le cas échéant ajuster ce point et présenter les paramètres (pourcentages de

patients et durées d'exposition) annuels et calculer un nombre de patients annuel dans les différents cas de figure modélisés (traitement adjuvant, traitement locorégional, traitement métastatique) ?

4. **Pouvez-vous présenter de façon explicite les différentes données issues du modèle coût-efficacité introduites dans l'AIB pour chaque prise en charge modélisée, à savoir :**
 - a. les durées d'exposition aux traitements (adjuvant, lors de la rechute locorégionale, au stade métastatique),
 - b. la part de patients avec une rechute locorégionale,
 - c. la part de patients avec une rechute à distance.
5. **Il est attendu que la répartition des patients (part recevant tel ou tel traitement) parmi les différentes options thérapeutique disponibles lors des rechutes soit présentée de façon dissociée de la part de patients présentant une rechute.**
 - a. **Pourriez-vous préciser si cette part est susceptible d'évoluer ou non au cours du temps compte tenu de la dynamique des parts de marché des traitements adjuvant ?**
 - b. **Pourriez-vous présenter l'ensemble des « parcours thérapeutiques » et les pourcentages de patients qui y sont associés ? Une discussion sur la plausibilité de ces parcours (et d'éventuels retraitements par des produits de la même classe thérapeutique) est attendue.**

Traitement adjuvant	Traitement de la rechute locorégionale	Traitement de la rechute métastatique
Dabrafenib+Trametinib (%)	Surveillance active (%)	Pembrolizumab (%)
		Nivolumab (%)
		Nivolumab+ipilumab (%)
		Pas de rechute (%)
	Traitement actif (%)	Pembrolizumab (%)
		...
		Pas de rechute (%)
	Pas de rechute (%)	Pembrolizumab (%)
		...
Surveillance active (%)	Surveillance active (%)	Pas de rechute (%)
	...	...
Pembrolizumab (%)	Surveillance active (%)	...
....	...	...

Identification, mesure et valorisation des coûts

6. **Il est attendu que l'ensemble des postes de coûts identifiés dans la prise en charge des patients soient modélisés dans l'analyse d'impact budgétaire.**

Les coûts de suivi, de gestion des événements indésirables, de prise en charge de la rechute locorégionale et de fin de vie ne sont pas pris en compte dans l'AIB déposée. Ce choix se fonde sur l'argument selon lequel ces postes de coûts ont une contribution négligeable dans le coût total estimé dans l'analyse de l'efficience. Si l'analyse d'efficience et l'AIB sont complémentaires, leur approche et leurs objectifs diffèrent. Occulter ces postes de coûts de l'AIB ne permet pas de rendre compte i) du coût total de prise en charge estimé annuellement, et ii) d'un éventuel différentiel dans la structure du coût de prise en charge total résultant de l'introduction du produit évalué. Pour rappel, le guide méthodologique pour l'analyse d'impact budgétaire à la HAS² recommande que l'évaluation des coûts nécessite l'identification préalable des ressources consommées, leur mesure et leur valorisation. Toutes les ressources susceptibles d'être financées pour les interventions comparées sont identifiées tout au long de l'horizon temporel retenu.

² HAS. Choix méthodologiques pour l'analyse d'impact budgétaire à la HAS. Guide méthodologique. Novembre 2016.

Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

7. Pourriez-vous présenter le nombre de patients ayant reçu chaque « parcours thérapeutique » (cf question 5) pour chaque scénario comparé (y compris en présentant le nombre de patients qui n'auront pas de rechute locale ou métastatique selon le traitement adjuvant administré) ?
8. Pourriez-vous identifier dans les postes de coûts totaux ceux relatifs à chaque type de rechute ?

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Traitement adjuvant					
Coûts d'acquisition					
Coûts d'administration					
Coûts de suivi					
...					
Traitement de la rechute locorégionale					
Coûts d'acquisition					
Coûts d'administration					
Coûts de suivi					
...					
Traitement de la rechute métastatique					
Coûts d'acquisition					
...					

9. Pourriez-vous présenter le cumul sur les 5 années de l'AIB pour l'ensemble des coûts ? Le cumul de l'impact budgétaire annuel sur 5 ans permettrait en outre une présentation allégée des résultats des analyses de sensibilité (présentation du pourcentage de variation par rapport au résultat cumulé à 5 ans plutôt que le détail de la variation annuelle 5 années consécutives cf tableau 9 du rapport technique).
10. Il est attendu que les paramètres issus de l'analyse de l'efficience (pourcentages de rechute pour chaque traitement), pour lesquels il existe une incertitude quant à la quantification de l'efficacité relative, soient testés en analyse de sensibilité.
11. Concernant l'analyse en scénario modélisant l'arrivée conjointe des immunothérapies, pourriez-vous :
 - a. Présenter la répartition des parts de marché de l'ensemble des thérapies introduites (immunothérapies et bithérapie ciblée) dans le scénario « avec les nouvelles stratégies » ;
 - b. Conduire les analyses de sensibilité sur le scénario modélisant l'arrivée conjointe des immunothérapies (considérant les parts de marché qui vous apparaissent les plus appropriées parmi les deux alternatives testées) ;

Il est attendu pour cette analyse complémentaire que l'impact budgétaire de référence résulte de la comparaison du scénario « sans les nouvelles stratégies » avec le scénario « avec les nouvelles stratégies » incluant les immunothérapies.

Documents support de l'analyse critique

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 27/09/2018) ;
- Rapport technique « Rapport technique de l'étude d'efficience » (version du 27/09/2018) ;
- Rapport technique « Rapport technique de l'étude d'impact budgétaire » (version du 27/09/2018) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 27/09/2018) ;
- Rapport technique « Rapport technique de l'étude d'efficience » (version actualisée du 08/02/2019) ;
- Rapport technique « Rapport technique de l'étude d'impact budgétaire » (version actualisée du 08/02/2019) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version actualisée du 08/02/2019) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 08/02/2019.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

Bibliographie

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

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

~



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