

## **AVIS N° 2016.0027/AC/SEESP du 16 mars 2016 du collège de la Haute Autorité de santé sur l'efficacité de la prise en charge par l'assurance maladie de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique)**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 16 mars 2016,

Vu les articles L. 161-37, L. 161-41 et R. 161-77 du code de la sécurité sociale,  
Vu le dépôt par le laboratoire MSD d'une étude médico-économique sur le produit KEYTRUDA en vue de l'évaluation mentionnée à l'article R. 161-71-1 du code de la sécurité sociale en date du 25 août 2015,  
Vu la décision n° 2015.0025/DP/SEESP du 16 septembre 2015 du président de la Haute Autorité de santé,  
Vu la décision n° 2015.0212/DC/SEESP du 30 septembre 2015 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'impact significatif du produit KEYTRUDA sur les dépenses de l'assurance maladie,  
Vu la proposition d'avis de la Commission d'évaluation économique et de santé publique du 12 janvier 2016,  
Vu le projet d'avis adopté par le collège en sa séance du 20 janvier 2016,  
Vu les observations transmises par le laboratoire Merck-Sharpe and Dohme et présentées à la séance du 16 mars 2016,

ADOpte l'avis suivant :

### **1. Objectif et contexte de l'étude**

L'examen de l'évaluation économique relative au pembrolizumab (Keytruda®) s'inscrit dans le cadre du décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012.

Le pembrolizumab est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

Le pembrolizumab s'administre par voie intraveineuse à une dose recommandée de 2mg/kg toutes les 3 semaines.

Cette évaluation soutient une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Dans cette indication, l'industriel revendique un SMR important et une ASMR II par rapport aux traitements de référence.

L'étude déposée par l'industriel a pour objectif d'évaluer l'efficacité du pembrolizumab (Keytruda®) dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) de patients adultes quel que soit leur statut mutationnel BRAF.

### **2. Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS**

#### **➤ Analyse coût-efficacité**

L'industriel a considéré deux sous-populations :

- la sous-population des patients naïfs d'ipilimumab qui inclut les patients BRAF non muté en 1<sup>ère</sup> ligne, les patients BRAF muté en 2<sup>ème</sup> ligne (après thérapie ciblée) et les patients BRAF muté en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement ;
- la sous-population des patients prétraités par ipilimumab.

Les méthodes mises en œuvre et les données mobilisées diffèrent selon la sous-population considérée.

**Dans la sous-population des patients naïfs d'ipilimumab**, la méthode sur laquelle repose l'étude médico-économique relative au pembrolizumab n'est pas conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS, en raison d'une réserve majeure qui ne permet pas de renseigner l'efficacité de pembrolizumab dans cette sous-population.

Cette réserve majeure porte sur une incohérence des méthodes d'estimation des données de survie globale introduites dans le modèle. Les survies globales de la chimiothérapie et des thérapies ciblées (dabrafenib, vemurafenib et l'association dabrafenib-tramétinib) ont été calculées sur la base d'une estimation de la survie globale de nivolumab qui n'a pas été utilisée pour nivolumab lui-même dans le modèle.

Dans cette sous-population, l'estimation des données de survie globale pose effectivement problème compte tenu que les données de survie globale disponibles pour pembrolizumab sont des données vs ipilimumab alors que celles disponibles pour nivolumab (seul et en association à ipilimumab) sont des données vs dacarbazine. Pour estimer les effets traitement vs pembrolizumab, les auteurs ont mis en œuvre une méta-analyse en réseau. Cependant, le réseau d'essais identifiés n'incluant pas d'essai comparant ipilimumab à la chimiothérapie, l'estimation de la survie globale de nivolumab vs pembrolizumab ne peut pas être obtenue sans qu'une hypothèse sur la survie globale de nivolumab vs ipilimumab soit posée. De plus, dans ce réseau, le seul essai mettant en relation pembrolizumab avec les thérapies ciblées et la chimiothérapie est l'essai comparant nivolumab à ipilimumab pour lequel seules des données de survie sans progression sont disponibles. L'hypothèse posée sur la survie globale de nivolumab vs ipilimumab concerne donc l'ensemble des comparateurs de pembrolizumab, à l'exception d'ipilimumab. Or, l'hypothèse posée dans la méta-analyse n'a pas été utilisée pour estimer la survie globale de nivolumab (seul et en association à ipilimumab) dans le modèle. Ce choix soulève un problème majeur puisqu'il y a une incohérence entre les méthodes employées pour estimer la survie globale vs pembrolizumab des différents traitements intégrés dans le modèle. Même si l'estimation des effets traitements relatifs en termes de survie globale des anti-PD1 posait effectivement problème, cela n'excluait pas la possibilité de recourir à une méthode d'estimation homogène pour tous les traitements du modèle et de tester plusieurs méthodes en analyse de sensibilité afin d'estimer l'impact des hypothèses les soutenant sur le résultat du modèle.

Les résultats issus du modèle montrent de fait une mauvaise calibration de celui-ci : à 3 ans, tous les patients traités en 1<sup>ère</sup> ligne par thérapies ciblées ou chimiothérapie sont décédés, contrairement aux patients des bras ipilimumab et anti-PD1 en 1<sup>ère</sup> ligne et aux patients du bras chimiothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne. Ce résultat ne correspond pas aux données épidémiologiques dans la pathologie : les données à long terme les plus récentes disponibles par stade de mélanome sont celles du registre américain publié par le National Cancer Institute qui font état d'un taux de survie à 5 ans de 16,6% pour les patients ayant un mélanome métastatique<sup>1</sup>.

Compte tenu :

<sup>1</sup> Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2012/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/), based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015.

- du choix méthodologiquement non valide pour estimer les courbes de survie globale des traitements, autres que pembrolizumab et ipilimumab ;
- de la mauvaise-calibration du modèle en termes de résultats de survie globale ;

les résultats du modèle en termes de survie globale ne peuvent être retenus pour les traitements autres que pembrolizumab et ipilimumab. Par conséquent, l'efficacité de pembrolizumab ne peut être renseignée dans aucun des trois groupes de patients naïfs d'ipilimumab.

Par ailleurs, l'évaluation économique dans cette sous-population soulève également des réserves importantes par rapport aux recommandations méthodologiques de la HAS.

Ces réserves portent sur l'hypothèse faite sur la durée de traitement et l'extrapolation de la survie globale de pembrolizumab.

**Dans la population des patients prétraités par ipilimumab**, la méthode sur laquelle repose l'étude médico-économique relative au pembrolizumab est considérée comme acceptable au regard des recommandations de la HAS. Des réserves mineures ont été soulevées.

L'ensemble des réserves est synthétisé dans le tableau 1 et détaillé dans l'annexe 2 de l'avis.

#### ➤ **Analyse d'impact budgétaire**

Dans l'analyse d'impact budgétaire présentée, les coûts sont des résultats du modèle coût-efficacité. L'ensemble des réserves émises dans le cadre l'analyse coût-efficacité affecte donc également l'analyse d'impact budgétaire. Par ailleurs, si la structure du modèle est acceptable, l'impact budgétaire présenté correspond à la substitution entre les deux traitements anti-PD1, pembrolizumab et nivolumab, plutôt qu'à l'introduction du produit évalué, pembrolizumab, dans la stratégie thérapeutique actuelle, ce qui limite l'intérêt de l'information fournie par les résultats de l'analyse. Un résumé de l'ensemble des résultats est disponible en annexe 3 de l'avis.

### **3. Conclusion du Collège sur l'efficacité**

#### ➤ **Conclusion relative à l'évaluation soumise pour les patients ayant un mélanome avancé, naïfs de traitement par ipilimumab (BRAF muté et non muté en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement et BRAF muté en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement)**

Compte tenu de la réserve méthodologique majeure dans cette sous-population invalidant les résultats de survie globale des traitements autres que pembrolizumab et ipilimumab, l'analyse de l'efficacité de pembrolizumab dans cette sous-population ne peut pas être faite.

Au-delà de la réserve méthodologique majeure, le collège tient à souligner :

- la pertinence d'avoir considéré un seul bras « chimiothérapie » ce qui permet de simplifier le modèle, compte tenu de l'absence de différence d'efficacité reconnue des différentes chimiothérapies dans cette indication<sup>2</sup> ;
- les différences extrêmement faibles en termes de QALY et de coût entre pembrolizumab et nivolumab et l'incertitude importante les caractérisant. En effet, dans l'analyse transmise, la survie globale de nivolumab étant supposée être la même que celle de pembrolizumab et les valeurs d'utilités dans un état donné étant identiques pour tous les traitements, la seule différence en termes de QALY entre pembrolizumab et nivolumab provient des résultats, exprimés en termes de survie sans progression, d'une modélisation qui fait l'objet d'une réserve méthodologique importante sur cet aspect. La différence estimée par le modèle est extrêmement faible : de l'ordre de 0,01 QALY chez les patients en 1<sup>ère</sup> ligne et inférieure à 0,01 chez les patients en 2<sup>ème</sup> ligne. Les RDCR de pembrolizumab vs nivolumab ne sont donc pas interprétables compte tenu d'une part, de la réserve méthodologique et d'autre

part, de la très faible différence de QALY ayant pour effet d'augmenter très fortement le RDCR sans que cette augmentation soit en lien avec une différence significative de coût ou de QALY. A titre d'illustration, en analyse de référence, la différence de coût sur 20 ans entre les deux anti-PD1 est de 300€. Une analyse de sensibilité conduisant à augmenter cette différence à 10 000 € sur 20 ans conduira à un RDCR de 1 000 000 € par QALY sachant que la différence de QALY est de l'ordre de 0,01.

De plus, les données cliniques fiables du modèle étant celles sur pembrolizumab et ipilimumab, **les résultats partiels des RDCR de pembrolizumab vs ipilimumab sont rapportés à titre informatif. Il est cependant souligné que dans la sous-population des patients BRAF muté en 1<sup>ère</sup> ligne, ces résultats ont un intérêt limité sachant que les traitements de référence sont les thérapies ciblées<sup>2,3</sup>.**

En analyse de référence, avec un horizon temporel de 20 ans, un taux d'actualisation de 4% et pour un prix revendiqué du pembrolizumab de █████ € PPTTC, le RDCR vs ipilimumab est de 89 818€ par QALY en analyse de référence chez les patients en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement quel que soit le statut BRAF et de 59 895€ par QALY chez les patients BRAF muté après une thérapie ciblée. Lorsque la qualité de vie des patients n'est pas prise en compte dans l'analyse, le RDCR est de 69 886€ par année de vie gagnée chez les patients en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement et de 45 363€ par année de vie gagnée en 2<sup>ème</sup> ligne.

L'incertitude sur le RDCR vs ipilimumab ne peut être renseignée que par les résultats des analyses de sensibilité déterministes et en scénario. Ces analyses montrent que les facteurs ayant le plus d'impact sur le RDCR vs ipilimumab sont :

- l'horizon temporel : le RDCR augmente de l'ordre de 80% à 5 ans (soit 163 144€ et 105 799€ par QALY en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> lignes respectivement) et de l'ordre de 20% à 10 ans (soit 108 048€ et 70 479€ par QALY en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> lignes) ;
- le prix de pembrolizumab, avec un impact plus important en 2<sup>ème</sup> qu'en 1<sup>ère</sup> ligne : une diminution de 25% du prix s'accompagne d'une diminution du RDCR de 33% en 1<sup>ère</sup> ligne et de 55% en 2<sup>ème</sup> ligne (soit 60 231€ et 26 888€ par QALY en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne), une diminution de moitié du prix s'accompagne d'une diminution de 66% du RDCR en 1<sup>ère</sup> ligne (soit 30 644€ ) et à une situation de dominance d'ipilimumab en 2<sup>ème</sup> ligne ;
- la durée de traitement jusqu'à progression : le RDCR augmente de 87% en 1<sup>ère</sup> ligne et de 155% en 2<sup>ème</sup> ligne (respectivement 167 655€ et 152 613€ par QALY) ;
- l'extrapolation de la survie globale de pembrolizumab entre 13,8 mois et 6,2 ans : le RDCR augmente jusqu'à 40% en 1<sup>ère</sup> ligne et 102% en 2<sup>ème</sup> ligne (respectivement 125 984€ et 120 867€ par QALY) lorsque l'incertitude sur l'estimation de l'effet traitement est prise en compte.

L'hypothèse de non partage des flacons a un impact modéré : le RDCR augmente de l'ordre de 15% quelle que soit la ligne de traitement (RDCR de 105 384€ en 1<sup>ère</sup> ligne et de 68 188€ par QALY en 2<sup>ème</sup> ligne).

<sup>2</sup> INCa. Mélanome cutané métastatique - Rapport intégral Collection Avis & Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2013

<sup>3</sup> Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 26:126-132

### ➤ Conclusion relative à l'évaluation soumise pour les patients prétraités par ipilimumab ayant un mélanome avancé

Dans l'analyse de référence, avec un horizon temporel de 20 ans, un taux d'actualisation de 4% et pour un prix revendiqué du pembrolizumab de █████ € PPTTC, le RDCR de pembrolizumab vs chimiothérapie est de 78 428€ par QALY gagné et de 51 857€ par année de vie gagnée.

Les analyses de sensibilité déterministes et en scénario montrent que les paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR sont :

- l'horizon temporel : le RDCR augmente de 83% à 5 ans (soit 143 643€ par QALY) et de 21% à 10 ans (soit 95 220€ par QALY), le RDCR est peu modifié pour un horizon temporel de 15 ans ou plus ;
- le prix de pembrolizumab : le RDCR varie de 17% et 34% pour une variation de prix de 25% et 50% respectivement (soit 51 744€ par QALY pour une diminution de prix de moitié et 105 113€ par QALY quand le prix est doublé) ;
- la durée de traitement jusqu'à progression : le RDCR augmente de 18% (soit 92 827€ par QALY).

L'hypothèse de non partage des flacons a un impact modéré dans cette sous-population : le RDCR est augmenté de 11%, soit 87 380€ par QALY. L'incertitude sur l'estimation de la survie globale a également un impact modéré puisque sa prise en compte se traduit par une incertitude de l'ordre de 10% autour du RDCR (entre 71 400€ et 89 700€ par QALY). Enfin, les analyses réalisées sur l'extrapolation de la survie sans progression montrent une variation faible du RDCR.

D'après l'analyse de sensibilité probabiliste, pembrolizumab a une probabilité d'au moins 80% d'être coût-efficace à partir d'une propension à payer de 78 000 € par QALY environ. En deçà d'une propension à payer de 50 000€ par QALY, la probabilité d'être coût-efficace de pembrolizumab est nulle.

### ➤ Objectif de l'évaluation et portée de la conclusion

Le Collège souhaite attirer l'attention sur les points suivants :

- **La présente évaluation médico-économique réalisée par MSD pour pembrolizumab dans le traitement du mélanome avancé porte sur l'ensemble de l'indication de l'AMM (patients BRAF muté et non muté, en 1<sup>ère</sup> ligne ou plus de traitement).** Néanmoins, l'efficacité de pembrolizumab n'a pu être renseignée que chez les patients traités en 2<sup>ème</sup> ligne après ipilimumab compte tenu d'une réserve majeure sur l'estimation des données de survie globale dans la population de patients naïfs d'ipilimumab. D'après les éléments transmis par l'industriel, cette sous-population représenterait 10% de la population totale.
- Dans la sous-population des patients naïfs d'ipilimumab, quel que soit le statut BRAF, les données de survie globale disponibles pour pembrolizumab sont des données vs ipilimumab alors que les données disponibles pour nivolumab sont des données vs chimiothérapie. Concernant les thérapies ciblées (anti-BRAF seuls ou en association aux anti-MEK), aucune donnée comparative avec les anti-PD1 n'est disponible. Le collège tient à souligner l'incertitude importante des estimations des effets traitements relatifs du fait du manque de maturité des données de survie globale et du manque de données comparatives. **Il existe par conséquent une incertitude élevée sur les résultats des modèles d'efficacité rapportés pour les nouvelles thérapies anti-PD1**, ces résultats reposant de plus sur des hypothèses d'extrapolation des effets traitements très fortes compte tenu du faible recul clinique disponible.

- **La présente évaluation médico-économique porte sur la première indication pour laquelle l'inscription de pembrolizumab est demandée.** L'industriel va prochainement déposer une autre demande pour le cancer bronchique non à petites cellules. Cette dernière devrait également comprendre un dossier d'évaluation économique. Par ailleurs, les essais en cours laissent présager une population cible très large de la classe des anti-PD1 dans les années à venir. De nombreuses extensions d'indications sont attendues. Au jour de la rédaction de cet avis, 18 essais cliniques de phase III financés par MSD sont enregistrés pour pembrolizumab sur clinical.trial.gov (mélanome, cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) épidermoïde et non-épidermoïde, cancer bronchique à petites cellules (CBPC), cancer du rein, carcinome hépatocellulaire, cancer de la tête et du cou, glioblastome). Soixante-dix essais de phase II financés par MSD sont également enregistrés (indications non précédemment citées : lymphome non-hodgkinien, lymphome hodgkinien, leucémie myéloïde aiguë, leucémie lymphoïde chronique, syndrome myélodysplasique, gliome malin, carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou, mésothéliome malin, cancer du sein, cancer de l'ovaire, cancer du col de l'utérus, cancer de l'endomètre, cancer de la vessie, cancers du nasopharynx, cancer de l'œsophage, cancer de l'estomac, cancer métastatique du pancréas, carcinome colorectal et cancer de la prostate). La conclusion du collègue présentée dans cet avis doit donc impérativement être rapprochée de celles qui seront émises sur les dossiers à venir, car si pembrolizumab a un prix unique, l'efficacité peut être variable selon les indications.
- La présente évaluation médico-économique réalisée par MSD pour pembrolizumab dans le traitement du mélanome avancé intègre des comparaisons avec d'autres traitements (l'anti-PD1 nivolumab et l'inhibiteur des protéines kinases MEK tramétinib) qui seront prochainement disponibles en monothérapie ou en association, dans la même indication, et pour lesquels des évaluations médico-économiques sont en cours de réalisation à l'occasion de leurs demandes d'inscription. Ces évaluations **sont susceptibles d'aboutir à des conclusions différentes de celles présentées par MSD et d'être difficilement comparables** (notamment en termes de population d'analyse, méthode d'estimation des courbes de survie, résultats de santé et coûts). **Dès que plusieurs produits innovants (notamment anti-PD1 et associations de thérapies ciblées) auront été évalués séparément mais pour une même indication, le collègue souligne l'importance qu'il y aura à entreprendre une évaluation afin de positionner chaque produit les uns par rapport aux autres dans la stratégie, y compris les produits comme ipilimumab, n'ayant pas fait l'objet d'une analyse d'efficacité en raison d'une introduction sur le marché antérieure à l'application du décret 2012-1116.**
- La présente évaluation médico-économique réalisée par MSD s'accompagne d'une analyse d'impact budgétaire ; **le collègue souligne l'importance de réaliser une analyse d'impact budgétaire pour l'ensemble des produits innovants pour une même indication.**

### Résumé des résultats

Chez les patients naïfs d'ipilimumab, l'analyse de l'efficacité de pembrolizumab ne peut pas être faite en raison d'une réserve majeure sur les estimations des données de survie globale de la plupart des comparateurs. Deux éléments d'information peuvent néanmoins être rapportés à partir de l'étude transmise :

1. la grande proximité de pembrolizumab et de nivolumab en termes de QALYs et de coûts et l'incertitude importante sur ces résultats ;

2. le RDCR de pembrolizumab vs ipilimumab, qui est un résultat fiable du modèle. Les résultats dans les trois sous groupes sont les suivants :

- en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement chez les patients BRAF non muté, le RDCR de pembrolizumab est proche de 90 000€ par QALY gagné par rapport à ipilimumab.

- en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement après thérapie ciblée, le RDCR de pembrolizumab est proche de 60 000 € par QALY gagné par rapport à ipilimumab.

- en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement chez les patients BRAF muté, le résultat est le même que chez les patients BRAF non muté. Néanmoins, ce résultat est peu informatif sachant qu'ipilimumab est rarement prescrit chez ces patients dont les traitements de référence sont les thérapies ciblées.

Les paramètres ayant le plus fort impact sur le RDCR vs ipilimumab sont : un horizon temporel court (5 ans ou 10 ans), le prix de pembrolizumab et sa durée de traitement. Le RDCR vs ipilimumab est supérieur à 150 000€ par QALY dans le cas où le traitement est poursuivi jusqu'à progression (comme l'indique le RCP du produit). L'analyse probabiliste disponible ne peut pas être exploitée pour renseigner l'incertitude sur ce RDCR.

Chez les patients prétraités par ipilimumab, l'efficacité de pembrolizumab peut être renseignée mais cette sous-population ne représente qu'une minorité de la population totale (de l'ordre de ■% d'après l'industriel). Dans cette sous-population, le RDCR de pembrolizumab est de l'ordre de 80 000€ par QALY par rapport à la chimiothérapie. Pour une propension à payer supérieure ou égale à 78 000€ par QALY, la probabilité que pembrolizumab soit efficace est élevée (supérieure à 80%). Les paramètres ayant le plus fort impact sur le RDCR sont les mêmes que dans la sous-population de patients naïfs d'ipilimumab, à savoir un horizon temporel court, le prix de pembrolizumab et sa durée de traitement. En prenant en compte une durée de traitement jusqu'à progression, le RDCR est de 93 000€ par QALY.

#### 4. Données complémentaires

Des données comparatives robustes concernant la survie associée aux traitements par immunothérapie (en général) et aux thérapies ciblées sont indispensables pour améliorer l'estimation de l'efficacité de ce traitement.

## 5. Synthèse de l'analyse critique

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

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

**Tableau 1. Synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique**

Libellé de la réserve sur l'étude présentée	-	+	++
<b>Choix structurants</b>			
Dans la sous-population des patients naïfs d'ipilimumab, chez les patients BRAF muté, en 1 <sup>ère</sup> ligne, la justification de la non prise en compte de l'association cobimetinib-vemurafenib parmi les comparateurs est insuffisante.	-		
Dans la sous-population des patients naïfs d'ipilimumab, chez les patients BRAF muté en 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement, le comparateur historique chimiothérapie n'a pas été intégré dans le modèle.	-		
Dans la sous-population des patients naïfs de traitement, l'hypothèse sur la durée de traitement retenue en analyse de référence est insuffisamment justifiée. Cette hypothèse a un très fort impact sur le RDCR compte tenu de la proportion importante de patients qu'elle concerne dans le modèle, c'est-à-dire, le pourcentage de patients en survie sans progression à 2 ans dans le modèle.		+	
Dans la sous-population des patients prétraités par ipilimumab, l'hypothèse sur la durée de traitement retenue en analyse de référence est insuffisamment justifiée. Son impact sur le résultat du modèle est plus limité que dans la population de patients naïfs compte tenu de la plus faible proportion de patients en survie sans progression à 2 ans dans le modèle.	-		
<b>Modélisation</b>			
Dans la sous-population des patients naïfs d'ipilimumab, les estimations des données de survie globale ne sont pas valides compte tenu : - d'une incohérence des méthodes d'estimation de la survie globale des comparateurs de pembrolizumab : la survie globale des thérapies ciblées et de la chimiothérapie repose sur une estimation de la survie globale de nivolumab qui n'est pas utilisée pour nivolumab lui-même dans le modèle ; - de la mauvaise calibration du modèle en termes de survie globale.			+
Dans la sous-population des patients naïfs d'ipilimumab, la confiance à accorder aux estimations de la survie sans progression de nivolumab (seul et en association à ipilimumab) est limitée du fait d'une hétérogénéité des sources de données utilisées pour estimer la survie globale et la survie sans progression de nivolumab, ce qui met en doute la cohérence des données de survies sans progression et globale de nivolumab utilisées dans le modèle : - Survie globale : le HR de pembrolizumab vs ipilimumab de l'essai KEYNOTE-006 ; - Survie sans progression : le HR de nivolumab vs ipilimumab de la méta-analyse.	-		
Dans la sous-population des patients naïfs d'ipilimumab, l'hypothèse d'une survie globale de nivolumab en association à ipilimumab identique à celle de pembrolizumab est insuffisamment justifiée.	-		
Dans la sous-population des patients naïfs d'ipilimumab, l'extrapolation des données de survie globale de pembrolizumab sur la période 13,8 mois à 6,2 ans a un impact fort sur le résultat et le choix retenu dans l'analyse de référence n'est pas suffisamment justifié.		+	
Dans la sous-population des patients naïfs d'ipilimumab, la méthode d'estimation de la probabilité de survenue des événements indésirables conduit à : - une sous-estimation des probabilités d'événements indésirables pris en compte dans le modèle ; - une différence entre les traitements ne reflétant pas les observations des essais ; mais l'impact est attendu être faible au vu des caractéristiques cliniques du produit.	-		



Dans les deux sous-populations, l'extrapolation des données de survie globale a été faite sur la base des données d'un registre américain de 2001 alors que des données plus récentes de 2009 étaient disponibles.	-		
<b>Mesure et valorisation des utilités et des coûts</b>			
Dans les deux sous-populations, la confiance à accorder aux valeurs d'utilité du modèle est limitée du fait de la méthode utilisée pour leur calcul : - l'incohérence des informations rapportées ne permet pas de savoir précisément quelles données ont été utilisées pour le calcul des utilités des patients prétraités par ipilimumab ; - le mode de calcul des résultats agrégés n'est pas rapporté ; - l'application pour tous les traitements d'une même valeur d'utilité par état de santé (et d'une même désutilité liée aux événements indésirables) est insuffisamment justifiée.	-		
Dans les deux sous-populations, la représentativité de l'étude AMEL n'est pas assurée compte tenu de l'insuffisance des éléments rapportés sur la méthodologie de l'étude (notamment : représentativité de la base de médecins sollicités, des médecins participants, des patients atteints de mélanome avancé).	-		
Dans les deux sous-populations, les coûts de suivi liés à la prise en charge sont incomplets, les consultations et bilans biologiques n'étant pas pris en compte.	-		
Dans les deux sous-populations, l'hypothèse de non gaspillage (partage des flacons des traitements IV) retenue en analyse principale est insuffisamment justifiée et n'est pas conservatrice.	-		
Dans les deux sous-populations, les coûts associés aux événements indésirables, sont sous-estimés, en particulier les coûts liés aux hospitalisations.	-		
Dans les deux sous-populations, l'incertitude sur les coûts liée aux états de santé est forte, en particulier, sur les coûts post-progression du fait de la réserve sur la méthode d'estimation utilisée.	-		
<b>Présentation des résultats et analyses de sensibilité</b>			
Des scénarios testant d'autres méthodes de prise en compte des événements indésirables dans le modèle auraient dû être proposés.	-		
Dans la sous-population des patients naïfs d'ipilimumab, l'hypothèse est faite d'un maintien de l'effet traitement estimé dans l'essai : - sur tout l'horizon temporel pour la survie sans progression ; - jusqu'à 6,2 ans pour la survie globale ; sans que soit testée une hypothèse de baisse de l'effet traitement.	-		

L'analyse critique de l'étude médico-économique est détaillée en annexe 2 du présent avis.

L'avis est complété par les annexes suivantes :

- Annexe 1 : Contexte de la demande
- Annexe 2 : Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique
- Annexe 3 : Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire
- Annexe 4 : Echange avec l'industriel

Le présent avis sera publié au *Bulletin Officiel* de la Haute Autorité de santé.

Fait le 16 mars 2016

Pour le collège :  
La présidente,  
Pr A. Buzyn  
*signé*

## Annexe 1 – Contexte de la demande

### 1. Objet de la demande

L'évaluation économique du pembrolizumab (Keytruda<sup>®</sup>) en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) est déposée auprès de la CEESP par le laboratoire MSD France dans le cadre d'une inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

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

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

### 2. Produit et indication concernés par la demande

Le pembrolizumab est une nouvelle immunothérapie permettant spécifiquement l'activation du système immunitaire au niveau de l'environnement tumoral. C'est un anticorps monoclonal anti-PD-1 (programmed cell death-1) qui agit en se fixant avec une haute affinité sur le récepteur PD-1 des lymphocytes T activés. Il empêche ainsi la liaison du récepteur PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2. Grâce à ce blocage de la voie PD-1 par pembrolizumab, le lymphocyte T est réactivé et peut contribuer à l'élimination des cellules tumorales.

#### ➤ Indication concernée par la demande

L'étude économique porte sur l'indication du pembrolizumab en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé, c'est-à-dire non résecable ou métastatique. L'indication du dossier d'efficacité de pembrolizumab n'est pas restreinte aux patients non muté BRAF contrairement au nivolumab (Opdivo<sup>®</sup>), autre anti-PD1 ayant fait l'objet d'une évaluation par la HAS dans le cadre d'une demande de remboursement.

Le mélanome avancé est un cancer agressif qui engage rapidement le pronostic vital. La survie médiane des patients atteints de mélanome métastatique a été estimée à 6,2 mois avec les traitements historiques (chimiothérapie, interféron, interleukine 2) et à environ 11 à 13 mois avec l'apparition de nouveaux traitements dans les années 2010 : l'ipilimumab (immunothérapie) et le vémurafénib (inhibiteur de BRAF)<sup>4,5,6</sup>.

La mortalité liée au mélanome métastatique reste élevée en dépit de l'amélioration de la détection de la maladie à un stade plus précoce. En 2012, 1 705 décès secondaires à un mélanome cutané ont été recensés en France (CépiDc-Inserm), et un peu plus de 11 000 nouveaux cas de mélanomes cutanés, tous stades confondus, ont été estimés (InVS/INCa, 2013)<sup>7,8</sup>.

<sup>4</sup> Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):527-34

<sup>5</sup> Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1889-94

<sup>6</sup> McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2014;15(3):323-32

<sup>7</sup> INCa. Mélanome cutané métastatique - Rapport intégral Collection Avis & Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2013

<sup>8</sup> <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/14-melanome-cutane/49-mortalite-melanome-cutane-france.html>

### ➤ Stratégie thérapeutique

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

- Les chimiothérapies cytotoxiques : dacarbazine, fotemustine, temozolomide (hors AMM) ou paclitaxel.
- Les thérapies ciblées :
  - les inhibiteurs BRAF (vemurafenib, dabrafenib) s'adressant uniquement aux patients dont la tumeur présente la mutation V600 du gène BRAF (soit environ 50% des patients atteints de mélanome cutané) ;
  - les inhibiteurs de l'activation de MEK (trametinib et cobimetinib) s'adressant aux patients présentant la mutation BRAFV600, utilisés ou non en association à un inhibiteur BRAF.
- Les immunothérapies :
  - la classe des anti-CTLA4 : ipilimumab ;
  - la classe des anti-PD1 : pembrolizumab et nivolumab.

La prise en charge s'oriente dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou non de la mutation BRAF (retrouvée dans 36 à 47% des cas<sup>9</sup>). Dans le cas d'une mutation BRAF, le traitement de première ligne repose sur une thérapie ciblée représentée aujourd'hui par le vemurafenib (Zelboraf<sup>®</sup>) ou le dabrafenib (Tafinlar<sup>®</sup>) en monothérapie. Ipilimumab (Yervoy<sup>®</sup>) dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché quel que soit le statut BRAF mais la HAS l'a positionné comme une alternative en seconde ligne chez des patients avec une maladie d'évolutivité lente<sup>9</sup>. En revanche, le JO d'agrément aux collectivités restreint la prise en charge uniquement aux patients ne présentant pas la mutation BRAF.

En l'absence de mutation BRAF, ipilimumab est le traitement de référence en première ligne<sup>9,10</sup> (2013). Dans le cas particulier des tumeurs associées uniquement à des métastases cérébrales, le traitement repose sur l'utilisation de l'ipilimumab (Yervoy<sup>®</sup>) ou de la fotemustine.

Le temozolomide (Temodal<sup>®</sup>), les dérivés du platine et les taxanes sont des chimiothérapies recommandées par le NCCN 2015<sup>11</sup> et l'ESMO<sup>12</sup> en l'absence d'accès aux nouvelles thérapies recommandées ou dans le cadre d'essais cliniques, et qui peuvent être utilisées dans le traitement des mélanomes métastatiques (utilisation hors AMM).

Les données cliniques disponibles sur pembrolizumab sont issues de trois essais cliniques : l'essai de phase I/II KEYNOTE-001, l'essai de phase II KEYNOTE-002 et l'essai de phase III KEYNOTE-006. L'essai de phase III KEYNOTE-006 fournit une comparaison directe de pembrolizumab administrés selon deux schémas posologiques (10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines) vs ipilimumab. Le suivi médian de cet essai à la dernière analyse disponible est de 13,8 mois.

### ➤ Place dans la stratégie thérapeutique

Le laboratoire MSD considère que le pembrolizumab est une option thérapeutique dans la prise en charge du mélanome avancé dès la première ligne de traitement. Chez les patients BRAF muté, le choix entre pembrolizumab et une thérapie ciblée doit être discuté au vu du caractère évolutif de la tumeur, des comorbidités du patient et du ratio bénéfique/risque attendu du pembrolizumab par rapport aux thérapies ciblées.

<sup>9</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence YERVOY (19 novembre 2014 et 6 novembre 2013)

<sup>10</sup> Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ, Melanoma, version 2.2013 featured updates to the NCCN guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2013;11(4):395-407

<sup>11</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 3. 2015

<sup>12</sup> Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26:126-132

La posologie recommandée est de 2 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes, toutes les trois semaines. D'après le RCP, l'arrêt du traitement est déterminé par la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

#### ➤ Population cible

La population cible a été estimée entre 2 687 et 3 121 patients par an.

#### ➤ Prix et dépense

Le laboratoire revendique un prix de █████ € PFHT (soit █████ € PTTC), pour un flacon de 50mg. Ce prix annuel est calculé par l'industriel.

D'après un prix de █████ €/mg PFHT (soit █████ €/mg TTC) correspondant à l'utilisation à 2mg/kg toutes les trois semaines, la dépense annuelle moyenne par patient au prix revendu a été estimée à █████ € par l'industriel.

Le montant remboursable annuel attendu à cinq ans (2020) au prix revendu est estimé à █████ euros.

### 3. Historique d'autorisation de mise sur le marché

Le pembrolizumab (Keytruda®) a obtenu son Autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 17 juillet 2015 pour le traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un mélanome avancé.

Avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, le pembrolizumab a été gratuitement mis à disposition des patients en situation d'échec à l'ipilimumab dans le cadre d'ATU nominatives (juin 2014). Puis, une ATU de cohorte (août 2014) en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne pour les patients non porteurs de mutation BRAFV600 et en traitement de 2<sup>ème</sup> ligne pour les patients porteur d'une mutation BRAFV600 ayant échappé à un inhibiteur BRAF a été mise en place. De plus, les patients doivent avoir un indice de performance ECOG de 0 ou 1 et des fonctions d'organes adéquates définies par des critères hématologiques et biochimiques.

Au 20 août 2015, █████ ATU avaient été accordées, dont █████ ayant concerné des patients en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement.

### 4. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande de remboursement du pembrolizumab en France.

Dans le cadre des ATU nominatives, le pembrolizumab a été mis à disposition à titre gratuit par le laboratoire MSD.

### 5. Documents support de l'analyse critique

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

- rapport de présentation ;
- rapport technique de l'étude d'efficacité ;
- version électronique du modèle d'efficacité au format Excel par sous-population ;
- version électronique du modèle d'impact budgétaire ;
- bibliographie du rapport technique.



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

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

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

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

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

### 1. Objectif de l'étude médico-économique proposée

#### 1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs

L'objectif de cette étude médico-économique est d'évaluer l'efficacité du pembrolizumab (Keytruda®) par rapport aux thérapies commercialisées et celles en cours d'évaluation par la HAS chez les patients adultes atteints d'un mélanome avancé.

#### 1.2 Analyse critique de l'objectif

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

### 2. Choix structurants concernant l'étude médico-économique

#### 2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs

##### ➤ L'analyse économique et le choix du critère de résultat

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

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

##### ➤ La perspective

La perspective est une perspective collective, qui, dans le cas de la prise en charge des cancers, correspond à une perspective Assurance maladie, les patients étant pris en charge à 100% au titre de l'ALD n°30 « cancer ».

##### ➤ L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel est un horizon « vie entière » qui a été fixé, suite à l'échange technique, à 20 ans. Les éléments apportés par l'industriel pour justifier un horizon temporel d'au moins 20 ans reposent d'une part sur les données des études observationnelles à long-terme rapportant un taux de survie à 10 ans entre 15% et 25% selon le stade du mélanome avancé<sup>13</sup> et d'autre part sur l'horizon temporel retenu dans d'autres modèles publiés, notamment des évaluations menées par le NICE<sup>14,15,16</sup>.

<sup>13</sup> Balch et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. Journal of Clinical Oncology 2009; 27:6199-6206

<sup>14</sup> NICE TA 268. Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. December 2012. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ta268/resources/guidance-ipilimumab-for-previously-treated-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-pdf>

<sup>15</sup> NICE TA 269. Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma. December 2012 last modified: January 2015. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ta269/resources/guidance-vemurafenib-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-brafv600-mutationpositive-malignant-melanoma-pdf>

Des horizons temporels de 5, 10 15 et 30 ans sont testés en analyse de sensibilité.

L'analyse de référence prévoit un taux d'actualisation à 4%. Il est appliqué pour les coûts et les résultats.

### ➤ La population d'analyse

La population d'analyse est celle des patients adultes atteints d'un mélanome avancé, quel que soit leur statut mutationnel BRAF. Cette population a été segmentée en deux sous-populations selon que les patients ont été précédemment traités par ipilimumab ou pas. Cette segmentation est justifiée par les auteurs du fait que les comparateurs et les effets traitements ne sont pas les mêmes dans chacune de ces deux sous-populations.

La 1<sup>ère</sup> sous-population, les patients naïfs d'ipilimumab, correspond aux patients de l'essai de phase III conduit sur le produit, KEYNOTE 006. Elle comprend trois catégories de patients : les patients BRAF muté traités en 1<sup>ère</sup> ligne, les patients BRAF non muté traités en 1<sup>ère</sup> ligne, les patients BRAF muté traités en 2<sup>ème</sup> ligne après un inhibiteur BRAF (en association ou non avec un inhibiteur de MEK).

La 2<sup>ème</sup> sous-population, les patients préalablement traités par ipilimumab, correspond en partie aux patients de l'essai de phase II KEYNOTE 002. En effet, cet essai incluait les patients réfractaires à ipilimumab, définis comme progressant dans les 24 semaines suivant la dernière dose d'ipilimumab, alors que la 2<sup>ème</sup> population de l'étude inclut tous les patients ne répondant pas ou plus à ipilimumab quel que soit le délai de progression.

### ➤ Les stratégies comparées

Les comparateurs pertinents ont été identifiés pour chacune des deux populations. Comme présenté au § 2.2, les traitements disponibles dans le mélanome avancé sont : les chimiothérapies, les immunothérapies (anti-CTLA4 et anti-PD1) et, pour les patients présentant une mutation du gène BRAF, les thérapies ciblées (anti-BRAF et anti-MEK en association aux anti-BRAF).

Les comparateurs de pembrolizumab dans les deux populations, patients naïfs d'ipilimumab (traités en 1<sup>ère</sup> ligne ou 2<sup>ème</sup> ligne après un inhibiteur BRAF) et patients prétraités par ipilimumab sont les suivants :

Pour la 1<sup>ère</sup> population « patients naïfs d'ipilimumab », les stratégies de comparaison retenues par l'industriel sont :

- pour les patients BRAF muté, en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement : ipilimumab, vemurafenib, dabrafenib, trametinib associé à dabrafenib, nivolumab et nivolumab associé à ipilimumab ;
- pour les patients BRAF muté, en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement après un inhibiteur BRAF : ipilimumab, nivolumab, nivolumab en association à ipilimumab et dacarbazine ;
- pour les patients BRAF non muté, en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement : ipilimumab, nivolumab, nivolumab associé à ipilimumab et dacarbazine.

L'industriel n'a pas considéré la chimiothérapie comme un comparateur pertinent pour le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des patients BRAF muté compte tenu des traitements disponibles pour ces patients. La chimiothérapie a été prise en compte pour les patients BRAF non muté, dès la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement et pour les patients BRAF muté en 2<sup>ème</sup> ligne après un inhibiteur BRAF (en association ou non avec un inhibiteur de MEK). Dans ces deux sous-populations, parmi les chimiothérapies disponibles (temozolomide, fotemustine, carboplastine et dacarbazine), seule la dacarbazine a été

<sup>16</sup> NICE TA 321. Dabrafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma. October 2014. Available at <http://www.nice.org.uk/guidance/ta321/resources/guidance-dabrafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-brafv600-mutationpositive-melanoma-pdf>

retenue pour représenter l'ensemble des chimiothérapies. La justification de ce choix est i) que la dacarbazine dispose d'une AMM dans cette indication, laquelle a été octroyée sur la base d'un essai pouvant être intégré dans une méta-analyse et ii) que la dacarbazine est la molécule la plus utilisée en France selon les résultats de deux études observationnelles<sup>17,18</sup> rapportant plus de 60% des utilisations. La fotemustine dispose également d'une AMM en France dans l'indication mais compte tenu de l'absence de différence démontrée par rapport à la dacarbazine<sup>19</sup>, le réseau de la méta-analyse n'a pas été étendu aux essais sur la fotemustine, qui n'a donc pas été retenue comme comparateur. D'une façon générale, les auteurs rappellent que les données cliniques ne montrent pas de différence entre les différentes chimiothérapies disponibles<sup>19,20,21</sup>.

Concernant les thérapies ciblées, l'industriel a pris en compte : les anti-BRAF (vemurafenib et dabrafenib) et l'association anti-BRAF et anti-MEK composée du dabrafenif et trametinib ayant l'objet d'un avis du CHMP en juillet 2015. L'association cobimetinib et vemurafenib (demande d'AMM centralisée à l'EMA en cours) supposée avoir une efficacité similaire mais un profil de tolérance moins favorable, selon l'avis d'experts, n'a pas été retenue.

L'industriel justifie ce choix en argumentant sur le fait qu'il s'agit i) d'une simplification du modèle et ii) d'un choix conservateur compte tenu que l'association anti-BRAF anti-MEK non incluse est attendue avoir un moins bon profil de tolérance que celle incluse.

Le **Tableau 2** rapporte l'ensemble des comparateurs retenus dans cette population.

**Tableau 2.** Liste des traitements considérés chez les patients naïfs d'ipilimumab

Sous-population	Traitements pris en compte dans le modèle
Patients BRAF muté en 1 <sup>ère</sup> ligne	Pembrolizumab Ipilimumab Vemurafenib Dabrafenib Trametinib en association avec le dabrafenib Nivolumab en monothérapie Nivolumab en association avec Ipilimumab
Patients BRAF muté en 2 <sup>ème</sup> ligne après un inhibiteur de BRAF (± un inhibiteur de MEK)	Pembrolizumab Ipilimumab Dacarbazine Nivolumab en monothérapie Nivolumab en association avec Ipilimumab
Patients BRAF non muté en 1 <sup>ère</sup> ligne	Pembrolizumab Ipilimumab Dacarbazine

<sup>17</sup> Bedane C, Leccia MT, Sassolas B, Bregman B, Lebbé C; French investigators of the MELODY study. Treatment patterns and outcomes in patients with advanced melanoma in France. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(10):1297-305

<sup>18</sup> MSD. Rapport d'étude AMEL. Prise en charge du mélanome métastatique: traitements, soins et ressources consommées et données d'efficacité en vie réelle. Version n°1, mars 2015

<sup>19</sup> Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1118-25

<sup>20</sup> Zimpfer-Rechner C, Hofmann U, Figl R, Becker JC, Trefzer U, Keller I, Schadendorf D. Randomized phase II study of weekly paclitaxel vs paclitaxel and carboplatin as second-line therapy in disseminated melanoma: a multicentre trial of the Dermatologic Co-operative Oncology Group (DeCOG). *Melanoma research* 2003;13(5): 531-536

<sup>21</sup> Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, Thatcher N. Randomized phase III study of temozolomide vs dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(1):158-158



Nivolumab en monothérapie
Nivolumab en association avec Ipilimumab

Pour la 2<sup>ème</sup> population « patients préalablement traités par ipilimumab », l'industriel a considéré un seul comparateur, la chimiothérapie, quel que soit le statut BRAF du patient. Dans l'essai KEY-NOTE-002, (prétraités par ipilimumab), la chimiothérapie était laissée au choix de l'investigateur, ce choix étant justifié par le fait que l'efficacité des différentes chimiothérapies est considérée comme équivalente. Bien que l'industriel indique le nivolumab en monothérapie est un comparateur pertinent dans cette population, il ne l'a pas intégré dans le modèle du fait de la non disponibilité des données de survie globale de l'essai clinique (Checkmate 037) publié dans cette sous-population<sup>22</sup>.

## 2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

### ➤ L'analyse économique et le choix du critère de résultat

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

### ➤ La perspective

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

L'argument de l'industriel selon lequel la perspective collective correspond à la perspective Assurance maladie parce que les patients sont pris en charge à 100% au titre de l'ALD n°30 « cancer », est remis en cause dans la mesure où les éventuels dépassements d'honoraires pour des consultations ne sont pas pris en compte.

### ➤ L'horizon temporel et l'actualisation

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

Le taux d'actualisation est conforme aux recommandations de la HAS.

### ➤ La population d'analyse

La population d'analyse recouvre l'ensemble de l'indication de l'AMM octroyée à pembrolizumab, c'est-à-dire les patients ayant un mélanome avancé sans restriction sur le statut BRAF ou la ligne de traitement.

### ➤ Les stratégies comparées

Les stratégies prises en compte dans l'analyse sont correctement décrites. Le choix d'avoir considéré la dacarbazine comme représentant l'ensemble des chimiothérapies disponibles est justifié et acceptable<sup>7</sup>.

<sup>22</sup> [Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B](#) et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. [Lancet Oncol.](#) 2015;16(4):375-84

Concernant la population de patients naïfs d'ipilimumab, le choix de ne pas avoir retenu la chimiothérapie comme comparateur possible chez les patients BRAF muté en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement semble acceptable compte tenu des options thérapeutiques disponibles et de la pratique clinique dans cette sous-population. Cependant, l'intégration de ce bras contrôle historique aurait été intéressant pour l'analyse compte tenu qu'il s'agit du traitement avec le plus long recul clinique disponible et qui a servi de bras contrôle pour la plupart des essais thérapeutiques dans la pathologie.

Par ailleurs, le choix de ne pas prendre en compte l'association cobimetinib et vemurafenib n'est pas suffisamment justifié. En effet, des données cliniques sont disponibles sur cette association qui est de plus utilisée dans le cadre d'une ATU en France et a obtenu l'avis favorable du CHMP en septembre 2015. La publication de l'essai de phase III vs vemurafenib en monothérapie rapporte les résultats de l'analyse finale sur la survie sans progression (critère principal) et des données intermédiaires de survie globale (taux de survie à 9 mois). L'argument de l'industriel pour ne pas inclure ce traitement dans le modèle repose sur un avis d'expert selon lequel cette association anti-MEK anti-BRAF serait aussi efficace mais moins bien tolérée que l'autre association anti-MEK anti-BRAF (trametinib-dabrafenib) incluse dans le modèle. Le niveau de preuve sur laquelle repose cet argument est faible : il s'agit d'un avis d'experts au sujet duquel aucune information n'est transmise sur la représentativité des experts interrogés, la méthode de recueil de leur avis et leur réponse elle-même).

Concernant la population de patients prétraités par ipilimumab, le choix de ne pas avoir intégré nivolumab est acceptable compte tenu que des données cliniques de survie globale n'étaient pas disponibles sur ce comparateur (essai Checkmate 037<sup>22</sup>). Les résultats publiés sur cet essai portent sur le taux de réponse objective, la tolérance et une analyse intermédiaire des données de survie sans progression.

### **3. La modélisation**

#### **3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs**

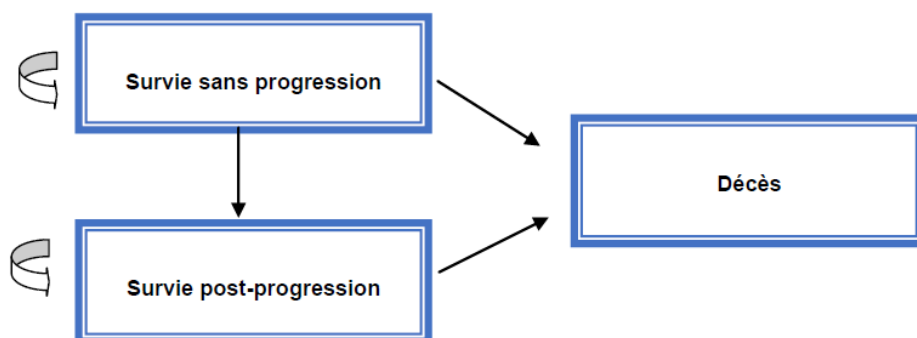
##### **➤ La structure du modèle**

Les auteurs ont fait une revue de littérature pertinente pour identifier les modèles médico-économiques développés dans cette pathologie et justifier leur choix.

##### **Type de modèle**

La modélisation proposée par les auteurs est un modèle semi-Markovien de type « aire sous la courbe » à trois états de santé : « survie sans progression », « survie post-progression » et « décès ». A chaque cycle, la proportion de patients dans chaque état de santé est estimée à partir des courbes de survie globale et de survie sans progression provenant des essais cliniques KEYNOTE-006 pour les patients naïfs d'ipilimumab et KEYNOTE-002 pour les patients préalablement traités par ipilimumab.

**Figure 1.** Structure du modèle



Source : dossier technique fourni par l'industriel

### Description des états de santé

Les états de santé, décrits dans le Tableau 3, sont cohérents avec les critères d'évaluation des essais cliniques.

**Tableau 3.** Description des états de santé

Etat de santé	Estimation de la proportion P de patients dans l'état de santé à chaque cycle	Description de l'état de santé
<b>Survie sans progression (PFS)</b>	<b>P = [PFS]</b> Proportion de patients qui sont en survie sans progression basé sur les résultats de l'essai clinique	La survie sans progression correspond aux patients en vie qui ne sont pas en progression (ce qui inclut les patients en réponse complète, réponse partielle, maladie stable)
<b>Survie post-progression (PPS)</b>	<b>P = [OS – PFS]</b> proportion de patients en survie globale moins la proportion de patients en survie sans progression	La progression de la maladie a été définie selon les critères RECIST 1.1, à savoir, au moins une augmentation de 20% de la somme des diamètres des lésions cibles, et une augmentation absolue d'au moins 5 mm, ou l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions
<b>Décès</b>	<b>P = 1 - OS</b> Proportion de patients décédés	Etat absorbant

Source : Rapport technique fourni par l'industriel

### Principales hypothèses simplificatrices

Concernant la structure du modèle, l'hypothèse simplificatrice consiste à ne considérer l'administration d'aucun traitement actif après progression de la maladie, les patients recevant alors des soins palliatifs. Les arguments de l'industriel pour soutenir cette hypothèse sont d'une part qu'elle est cohérente avec l'objectif de l'analyse qui est d'évaluer l'efficacité du pembrolizumab et non d'une stratégie thérapeutique et, d'autre part, que la méthodologie d'une étude d'efficacité de stratégies nécessiterait de nombreuses hypothèses augmentant fortement l'incertitude autour du résultat.

Deux autres hypothèses simplificatrices sont faites, sans être explicitement rapportées comme telles par les auteurs. Il s'agit des hypothèses sur la durée de traitement et sur la prise en compte des événements indésirables.

Pour les traitements pembrolizumab et nivolumab, le traitement est poursuivi jusqu'à progression sauf pour les patients dont la maladie n'a pas progressé après 2 ans. L'hypothèse faite pour ces

patients est que la moitié d'entre eux arrête le traitement et l'autre moitié le continue pendant un an. Cette hypothèse repose sur les données extrapolées à partir des modèles de survie ajustés aux données de l'essai KEYNOTE-006 selon lesquelles 48% des patients vivants sans progression à 2 ans, progressaient ou décédaient dans les 2 années suivantes.

Les événements indésirables sont considérés affecter un pourcentage de patients correspondant au pourcentage d'événements indésirables observé dans l'essai disponible pour chaque traitement. Ce pourcentage est appliqué une seule fois, au 1<sup>er</sup> cycle du modèle, quelle que soit la durée du traitement. Les auteurs justifient de ne pas avoir considéré un taux d'événements indésirables au cours du temps en raison i) de l'absence de données sur la survenue des EI au cours du temps et en particulier à long terme et ii) d'une probabilité de survenue d'EI non constante au cours du temps observée dans les essais sur pembrolizumab, les EI étant plus fréquents dans les premières semaines suivant l'initiation du traitement.

### Prise en compte de la dimension temporelle et durée des cycles

La durée des cycles est de 1 semaine, comme dans les autres modèles publiés.

#### ➤ La population simulée

Le modèle simule une cohorte de 1 000 patients dont les caractéristiques sont celles des patients de l'essai KEYNOTE-006 pour les patients naïfs d'ipilimumab et de l'essai KEYNOTE-002 pour les patients précédemment traités par ipilimumab. Le pourcentage de patients français dans ces essais était respectivement de 15% (n=126) et de 2,6% (n=14).

Pour étudier la comparabilité des populations de l'essai avec la population de patients à traiter en France, les caractéristiques des patients des essais ont été comparées à celles des patients d'une étude observationnelle conduite en France à l'initiative de l'industriel, l'étude AMEL, dont l'objectif était double : décrire les modalités de prise en charge et de traitements des patients atteints d'un mélanome avancé et évaluer les ressources utilisées. Il s'agissait d'une étude rétrospective réalisée auprès de 33 médecins oncologues ou onco-dermatologues, ayant inclus 271 patients atteints d'un mélanome avancé diagnostiqué entre le 01/01/2012 et le 31/10/2012. Le recrutement des médecins s'est fait auprès de 143 médecins, dont 104 répondaient aux critères d'éligibilité en termes de potentiel de recrutement parmi lesquels 33 (31,7%) ont accepté de participer. Les auteurs ne précisaient pas comment ont été identifiés les 143 médecins initialement contactés, ni quels ont été les moyens mis en œuvre pour assurer la représentativité des médecins participants. Les auteurs ont comparé les caractéristiques des médecins participants par rapport aux médecins éligibles en termes de lieu d'exercice. Les médecins participants exerçaient plus souvent en clinique privée (21% vs 16%) et moins souvent en centre hospitalier, hors centre hospitalier universitaire (27% vs 34%). Cependant la représentativité des médecins éligibles n'est pas discutée ni celle des patients traités.

Les comparaisons ont été faites entre d'une part, les patients de l'étude AMEL initiant une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement et ceux de l'étude KEYNOTE-006 (dans lequel deux-tiers des patients étaient en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement) et d'autre part entre les patients de l'étude AMEL initiant une 2<sup>ème</sup> ligne de traitement et ceux de l'essai KEYNOTE-002 (dans lequel environ un quart des patients étaient en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement).

Les caractéristiques des patients étaient comparables en termes d'âge et de sexe mais des différences existaient sur le statut mutationnel BRAF, l'état général et le stade de mélanome. Il est noté :

- une proportion plus élevée de patients BRAF muté dans l'étude AMEL par rapport aux essais (51% dans l'étude vs 36% et 23% dans les essais KEYNOTE-006 et KEYNOTE-002 respectivement) ;

- une proportion plus élevée de patients avec un score de performance ECOG supérieur à 1, c'est-à-dire avec un moins bon état général, dans l'étude AMEL par rapport aux essais (0% dans les essais vs 19% et 37% dans l'étude pour les patients en 1<sup>ère</sup> ligne et en 2<sup>ème</sup> ligne respectivement) ;
- une proportion de patients à un stade métastatique plus élevée dans les essais par rapport à l'étude (91% dans l'étude vs 96% et 99% dans les essais KEYNOTE-006 et KEYNOTE-002 respectivement).

Concernant la différence sur le statut mutationnel BRAF, l'industriel argumente que cette différence ne peut pas être considérée comme un obstacle à l'applicabilité des résultats des essais compte tenu que les analyses en sous-groupes des essais n'ont pas montré d'interaction entre le statut mutationnel BRAF et l'effet traitement sur la survie sans progression et la survie globale.

Concernant la différence d'état général des patients, mesuré par le score ECOG, l'industriel explique cette différence par le fait que les patients sélectionnés dans les essais ont une espérance de vie suffisamment longue pour pouvoir mesurer l'effet traitement dans les essais. En revanche, il ne discute pas de l'impact de cette différence sur la transposabilité des résultats.

Concernant la différence sur l'état d'avancement du mélanome, l'industriel ne la retient pas comme étant significative.

Pour compléter l'analyse, l'industriel compare les résultats en termes de survie globale à un an de l'essai KEYNOTE et de l'étude AMEL : 58% pour le bras contrôle ipilimumab de l'essai et 60% pour les patients de l'étude AMEL. D'après l'industriel, ces taux de survie comparables soutiennent l'hypothèse de similarité des deux populations.

Au vu de ces éléments, l'industriel considère que les populations des essais est comparable à la population française et donc que la transposabilité des résultats des essais à cette population est assurée.

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

#### Sources des données cliniques mobilisées

Les proportions de patients dans chacun des trois états du modèle ont été estimées à partir des données de survie globale et de survie sans progression des patients dans les deux populations. Les sources de données mobilisées ont été :

- les essais cliniques disponibles sur pembrolizumab : l'essai KEYNOTE-006 pour la population de patients naïfs d'ipilimumab, l'essai KEYNOTE-002 pour les patients prétraités par ipilimumab. Les résultats de l'essai KEYNOTE-001 ont été utilisés pour justifier certaines hypothèses posées pour modéliser les données de survie ;
- les essais cliniques sur les comparateurs de pembrolizumab dans la population de patients naïfs d'ipilimumab identifiés par une revue systématique de la littérature réalisée en vue de conduire des méta-analyses en réseau pour estimer les effets traitements relatifs vs pembrolizumab.

Pour extrapoler les données de survie à long terme, les auteurs ont également utilisé :

- l'étude de Schadendorf et al. résumant les données de survie globale à long terme disponibles sur ipilimumab<sup>23</sup>. Cette étude publiée en juin 2015, incluait toutes les études sur ipilimumab avec des données de survie globale disponibles après 2008, soit 12 études dont 10 essais prospectifs et 2 études observationnelles rétrospectives. L'analyse portait sur les données des 1 861 patients

<sup>23</sup> Schadendorf D, F. Hodi S, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, Patt D, Chen TT, Berman DM, and Wolchok JD. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma, Journal of Clinical Oncology 2015; 33(17): 1889-1895

de ces études, dont un tiers naïfs de traitement antérieur, avec un suivi médian de 11 mois. Dans la publication sont rapportées les courbes de survie jusqu'à 10 ans de suivi.

- la publication de Balch et al. de 2001 rapportant les données d'un registre américain sur la survie à long terme des patients atteints d'un mélanome avancé <sup>24</sup>.

- l'étude de Korn et al. <sup>25</sup>, proposant, sur la base de l'ensemble des données des essais de phase II recueillies entre 1975 et 2005 sur la SSP et SG sur des traitements dans le mélanome avancé, une méthode pour calculer la courbe de survie attendue d'un bras contrôle historique en prenant en compte les facteurs pronostiques des patients de l'essai.

### Données cliniques sur pembrolizumab

**L'essai de phase I/II KEYNOTE-001** avait pour objectif d'évaluer chez des patients avec un mélanome avancé quel que soit leur statut mutationnel BRAF, la tolérance et l'activité anti-tumorale du pembrolizumab à différentes posologies. Cet essai comportait plusieurs cohortes de patients dont notamment deux cohortes d'extension de phase II, randomisées (cohorte B2 et D). Ces deux cohortes comparaient deux schémas posologiques de pembrolizumab : 2mg/kg toutes les 3 semaines vs 10 mg/kg toutes les 3 semaines. La cohorte B2 incluait 173 patients réfractaires à ipilimumab et la cohorte D incluait 103 patients naïfs d'ipilimumab. Le critère de jugement principal était le pourcentage de réponse objective. La survie sans progression et la survie globale étaient des critères de jugement secondaire. Chez les patients réfractaires à ipilimumab, pour un suivi minimum de 12 mois, les pourcentages de réponse objective étaient respectivement de 27,8% et de 27,6% pour les schémas posologiques de 2 mg/kg et 10 mg/kg toutes les 3 semaines. Les médianes de survie sans progression étaient respectivement de 4,9 mois vs 3,2 mois. Les médianes de survie globale n'étaient pas atteintes à la date d'analyse mais en termes de pourcentages de décès, les résultats étaient de 42% vs 39%. Chez les patients naïfs d'ipilimumab, pour un suivi minimum de 15 mois, les pourcentages de réponse objective étaient respectivement de 33,3% et de 38,3% pour les schémas posologiques de 2 mg/kg et 10 mg/kg toutes les 3 semaines. Les médianes de survie sans progression étaient respectivement de 5,5 mois vs 4,2 mois. Les médianes de survie globale n'étaient pas atteintes à la date d'analyse mais en termes de pourcentages de décès, les résultats étaient de 37% vs 44%.

**L'essai de phase II KEYNOTE-002** avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie chez des patients prétraités par ipilimumab, quel que soit leur statut mutationnel BRAF. Les patients BRAF muté devaient avoir été traités préalablement par un anti-BRAF ± anti-MEK. Cet essai randomisé comportait trois bras : un bras pembrolizumab à 2mg/kg toutes les 3 semaines, un bras pembrolizumab à 10 mg/kg toutes les trois semaines et un bras chimiothérapie dont le choix était laissé à l'investigateur. Les chimiothérapies reçues comprenaient : dacarbazine, temozolomide en monothérapie, carboplatine et paclitaxel en monothérapie ou associé à carboplatine. L'essai était réalisé en double aveugle pour les schémas posologiques mais en ouvert pour pembrolizumab vs chimiothérapie. Les co-critères de jugement principaux étaient la survie sans progression et la survie globale. Les patients du bras chimiothérapie qui présentaient une progression de leur maladie selon les critères RECIST 1.1 et qui respectaient les critères de cross-over à la semaine 12 ou plus, pouvaient rejoindre l'un des deux bras pembrolizumab, l'attribution du traitement à une dose de 2 ou 10 mg/kg se faisant après randomisation. Cet essai a inclus 540 patients randomisés selon un ratio 1 :1 :1 dans les trois bras. Les résultats disponibles pour cet essai sont ceux de la 2<sup>ème</sup> analyse intermédiaire (date d'extraction de la base du 12 mai 2014) qui correspond à l'analyse finale de la SSP et à une analyse intermédiaire

<sup>24</sup> Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol. 2001;19(16):3635-48

<sup>25</sup> Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. J Clin Oncol. 2008;26(4):527-34

de la SG. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les trois groupes. Ces patients étaient dans 61% des cas des hommes, l'âge médian était de 62 ans, 23% d'entre eux avaient un statut BRAF muté. En dehors d'ipilimumab, les traitements antérieurs étaient : une chimiothérapie (48%), un inhibiteur BRAF ou MEK (25%) ou une immunothérapie (IL-2 ou autre : 21%). La réduction du risque de progression avec pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie était de 43% et 50% pour une posologie de pembrolizumab respectivement de 2 mg/kg et 10 mg/kg toutes les 3 semaines ( $HR_{P2/chimio}=0,57$  [0,45-0,73] et  $HR_{P10/chimio}=0,50$  [0,39-0,64]), sans différence significative entre les deux doses. Les médianes de survie sans progression étaient de 2,9 mois pour les deux bras pembrolizumab et de 2,7 mois pour le bras chimiothérapie. En termes de survie globale, la 2<sup>ème</sup> analyse intermédiaire, réalisée en intention de traiter (ITT), ne met pas en évidence de différence entre pembrolizumab et la chimiothérapie ( $HR =0,88$  [0,63-1,22]). Les médianes de survie globale étaient de 11,4 mois pour pembrolizumab quelle que soit la posologie et de 11,6 mois pour la chimiothérapie. L'analyse finale des données de survie globale n'étant pas disponible, il n'y a pas de démonstration de la supériorité de pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie en termes de survie globale, quel que soit le schéma posologique de pembrolizumab (2mg/kg toutes les 3 semaines et 10 mg/kg toutes les 3 semaines).

L'absence de différence statistiquement significative sur la survie globale est attribuée par l'industriel, d'une part au fait que les données de survie globale étaient immatures à la date de l'analyse (le nombre de décès était de 245 alors que l'analyse finale est prévue après survenue de 370 décès) et, d'autre part, au pourcentage élevé de cross-over. En effet, 48% de patients du bras chimiothérapie ont bénéficié du traitement par pembrolizumab après progression de la maladie. L'industriel propose différentes méthodes d'estimation de la survie globale par ajustement sur le cross-over.

**L'essai de phase III KEYNOYTE-006** avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de pembrolizumab par rapport à ipilimumab chez des patients naïfs d'ipilimumab, quel que soit leur statut mutationnel BRAF. Cet essai randomisé comportait trois bras : un bras pembrolizumab à 10mg/kg toutes les 3 semaines (P3), un bras pembrolizumab à 10 mg/kg toutes les deux semaines (P2) et un bras ipilimumab (IPI). La randomisation était stratifiée sur le statut ECOG, le statut PD-L1 et la ligne de traitement. L'essai, multicentrique, était conduit en ouvert. La durée de suivi prévue était de 24 mois. Les patients des groupes pembrolizumab étaient traités sur toute la durée du suivi prévu sauf en cas de progression de la maladie, toxicité ou réponse complète confirmée. Les patients du groupe ipilimumab étaient traités 12 semaines (4 cycles de 3 semaines comme préconisé dans le RCP). Les co-critères de jugement principaux étaient la survie sans progression et la survie globale. Un total de 834 patients a été randomisé selon un ratio 1 :1 :1. Les patients inclus étaient des hommes dans environ 60% des cas, avaient une médiane d'âge de 62 ans, étaient porteurs d'une mutation BRAF dans environ un tiers des cas et avaient déjà reçu une ligne de traitement dans un tiers des cas (anti-BRAF ou anti-MEK dans 18% des cas, chimiothérapie dans 13% des cas ou immunothérapie autre qu'ipilimumab dans 3% des cas). Les résultats présentés sont ceux de la 2<sup>ème</sup> analyse intermédiaire prévue au protocole (date d'extraction des données du 3 mars 2015). A cette date, le suivi minimum des patients est de 12 mois et le suivi médian est de 13,8 mois. L'analyse finale de la SSP, qui concluait à la supériorité de pembrolizumab quelle que soit la dose par rapport à ipilimumab, avait été réalisée lors de la 1<sup>ère</sup> analyse intermédiaire. La réduction du risque de progression avec pembrolizumab était de 40% quel que soit le schéma posologique ( $HR_{P2/iPi} = HR_{P3/iPi} =0,60$  [0,49-0,74]). Les médianes de survie sans progression étaient de 5,5 mois et 4,1 mois pour pembrolizumab administré toutes les 2 et 3 semaines respectivement et de 2,8 mois pour ipilimumab. La supériorité en termes de survie globale de pembrolizumab vs ipilimumab a été démontrée quel que soit le schéma posologique : la réduction du risque de décès vs ipilimumab était de 31% pour pembrolizumab 10mg/kg toutes les 2 semaines ( $HR_{P2/iPi}=0,63$  [0,47-0,83] ) et de 37% pour pembrolizumab 10mg/kg toutes les 3 semaines ( $HR_{P3/iPi}=0,69$  [0,52-0,90]).. A 12 mois, les taux de survie globale étaient de 74,1% et 68,4% pour pembrolizumab 2 et 3 semaines respectivement et de 58,2% pour ipilimumab. Les différences en termes de survie glo-

bale entre les deux bras pembrolizumab n'étaient pas significatives. Les médianes de survie globale n'étaient pas atteintes dans aucun des trois bras.

### Données cliniques sur les comparateurs

Dans la sous-population de patients naïfs d'ipilimumab, les données cliniques disponibles sur les comparateurs ont été identifiées par une revue systématique de la littérature réalisée dans le cadre d'une méta-analyse en réseau. Une recherche documentaire a été conduite sur trois bases de données pour identifier les essais contrôlés randomisés, publiés en anglais et dans lesquels étaient rapportés les résultats des interventions en termes de survie globale ou de survie sans progression. La sélection des études a été réalisée par deux investigateurs qui ont travaillé de manière indépendante. En cas désaccord, un 3<sup>ème</sup> investigateur était contacté pour établir un consensus. La qualité des essais a été étudiée avec l'outil développé par la collaboration Cochrane comprenant six domaines clés : génération de la séquence de randomisation, non prévisibilité de la randomisation, aveugle des participants, du personnel et des personnes mesurant les critères de jugement.

La revue systématique a permis d'identifier dix études randomisées sur des comparateurs, dont sept essais de phase III et trois essais de phase II (cf. Tableau 4) :

- trois études évaluant l'anti-PD1 nivolumab (essai Checkmate 066 nivolumab vs chimiothérapie, essai checkmate 069 nivolumab associé à ipilimumab vs ipilimumab et essai Checkmate 067 nivolumab associé à ipilimumab vs nivolumab vs ipilimumab) ;
- six études évaluant des anti-BRAF seuls ou en association à un anti-MEK (une étude dabrafenib vs chimiothérapie, une étude vemurafenib vs chimiothérapie, deux études dabrafenib associé à trametinib vs dabrafenib, une étude dabrafenib vs vemurafenib et une étude trametinib vs chimiothérapie) ;
- une étude évaluant ipilimumab (ipilimumab vs ipilimumab associé à glycoprotéine 100 vs glycoprotéine 100).

Les suivis médians, lorsqu'ils étaient rapportés, étaient compris entre 4,9 mois et 27,8 mois. Globalement les essais ne présentaient pas de risque de biais majeur. Le risque de biais le plus important était lié au fait que seuls cinq essais sur onze étaient réalisés en double aveugle, les six autres ayant été conduit en ouvert, présentant donc un risque de biais d'évaluation important.



**Tableau 4.** Etudes prises en compte sur le produit et ses comparateurs dans la population de patients naïfs d'ipilimumab

Essai	N ratio	Bras 1	Bras 2	Bras 3	Phase	Insu	Cross over	Lignes de traitement	Statut BRAF	CJP	Suivi médian (mois)	Résultats
Hodi et al. 2010 (MDX010-20)	676 3:1:1	Ipilimumab 3 mg/kg 3 sem + gp100 3 sem	Ipilimumab 3 mg/kg 3 sem	gp100 3 sem	III	Double aveugle	non	≥ L2 après chimiothérapie ou I12	Quel quel soit le statut	SG	Bras 1 : 21,0 Bras 2 : 17,2 Bras 3 : 27,8	Médianes de SG (mois) Bras 1 : 10,0 [8,5-11,5] Bras 2 : 10,1 [8,0 – 13,8] Bras 3 : 6,4 [5,5 – 8,7] HR1vs3=0,68, DS HR2vs3=0,66, DS
Hauschild et al. 2012 (BREAK-3) Analyse du 19 déc 2011	250 3 : 1	Dabrafenib 150 mg 2/j	Dacarbazine 1000 mg/m <sup>2</sup> 3 sem	—	III	Ouvert	oui	L1 L2 après I12 uniquement	BRAF muté	SSP	4,9	<u>Médianes de SSP</u> (mois) Bras 1 : 5,1 [NR] Bras 2 : 2,7 [NR] HR =0,30 [0,18-0,51] <u>Décès</u> Bras 1 : 21/187(11%) Bras 2 : 9/63 (14%) HR =0,61 [0,15-1,48]
MacArthur et al. 2014 (BRIM-3) Analyse du 1 <sup>er</sup> févr 2012	675 1 : 1	Vemurafenib 960 mg 2/j	Dacarbazine 1000 mg/m <sup>2</sup> 3 sem	—	III	Ouvert	oui	L1	BRAF muté	SG et SSP	Bras 1 : 12,5 Bras 2 : 9,5	<u>Médianes de SG</u> (mois) Censures des cross-over Bras 1 : 13,6 [12,0 – 15,2] Bras 2 : 9,7 [7,9 – 12,8] HR =0,70 [0,57-0,87] <u>Médianes de SSP</u> (mois) Bras 1 : 6,9 [6,1 – 7,0] Bras 2 : 1,6 [1,6 – 2,1] HR =0,38 [0,32-0,46]
Flaherty et al. 2012 (BRF113220- Part C)	162 1:1:1	Dabrafenib 150 mg 2/j + Trametinib 2 mg 1/j	Dabrafenib 150 mg 2/j + Trametinib 1 mg 1/j	Dabrafenib 150 mg 2/j	II	Ouvert	oui	L1 L2 après chimiothérapie	BRAF muté	SSP	14,1	<u>Médianes de SSP</u> (mois) Bras 1 : 9,4 [NR] Bras 3 : 5,8 [NR] HR =0,39 [0,25-0,62] <u>Taux de SG à 1 an</u> : Bras 1 : 41% Bras 2 : 9%
Flaherty et al. 2012 (METRIC) Analyse de fév 2012	322 2:1	Trametinib 2 mg 1/j	Dacarbazine 1000 mg/m <sup>2</sup> 3 sem ou paclitaxel	—	III	Ouvert	oui	L1 L2 après chimiothérapie (ipilimumab ou anti-BRAF non	BRAF muté	SSP	Médiane NR Max 10	Médianes de SSP (mois) Bras 1 : 4,8 [NR] Bras 2 : 1,5 [NR] HR =0,45 [0,33-0,63] <u>Taux de SG à 6 mois</u>

								autorisés)				
												<i>Bras 1 : 81%</i> <i>Bras 2 : 67%</i> <i>HR=0,54 [0,32-0,92]</i>
Long et al. 2014 (Combi-D) Analyse d'août 2013	423 1 : 1	Dabrafenib 150 mg 2/j + Trametinib 2 mg 1/j	Dabrafenib 150 mg 2/j	—	III	Double aveugle	non	L1	BRAF muté	SSP	Bras 1 : 20 Bras 2 : 16	<i>Médianes de SSP (mois)</i> <i>Bras 1 : 11,0 [8,0-13,9]</i> <i>Bras 2 : 8,8 [5,9-9,3]</i> <i>HR = 0,67[0,53-0,84]</i> <i>Médianes de SG (mois)</i> <i>Bras 1 : 25,1 [19,2-NA]</i> <i>Bras 2 : 18,7 [15,2-23,7]</i> <i>HR =0,71 [0,55-0,92]</i>
Robert et al. 2015 (Combi-V) Analyse du 17 avr 2014	704 1 : 1	Dabrafenib 150 mg 2/j + Trametinib 2 mg 1/j	Vemurafenib 960 mg 2/j	—	III	Ouvert	oui	L1	BRAF muté	SG	Bras 1 : 11 Bras 2 : 10	<i>Médianes de SG (mois)</i> <i>Bras 1 : non atteinte</i> <i>Bras 2 : 17,2 mois</i> <i>HR= 0,69 [0,53-0,89]</i> <i>Taux de survie à 1 an :</i> <i>Bras 1 : 72% [67-77]</i> <i>Bras 2 : 65% [59-70]</i>
Robert et al. 2015 (Checkmate 066) Analyse du 5 août 2014	418 1 : 1	Nivolumab 3mg/kg 2 sem	Dacarbazine 1000 mg/m <sup>2</sup> 3 sem	—	III	Double aveugle	non	L1	BRAF non mute	SG	Bras 1 : 8,9 Bras 2 : 6,8	<i>Médianes de SG (mois)</i> <i>Bras 1 : non atteinte</i> <i>Bras 2 : 10,8 [9,3 – 12,1]</i> <i>HR= 0,42 [0,25-0,73]</i> <i>Taux de survie à 1 an :</i> <i>Bras 1 : 72,9% [65,5 – 78,9]</i> <i>Bras 2 : 42,1% [33,0 -55,9]</i> <i>Médianes de SSP (mois)</i> <i>Bras 1 : 5,1</i> <i>Bras 2 : 12,2</i> <i>HR= 0,43 [0,34-0,56]</i>
Postow et al. 2015 (Checkmate 069) Analyse du 30 janv 2015	142 2:1	Nivolumab 1mg/kg 3 sem + Ipilimumab 3 mg/kg 3 sem	Ipilimumab 3 mg/kg 3 sem	—	II	Double aveugle	oui	L1	Quel que soit le statut	Taux de réponse objective (BRAF non muté)	Médiane NR Min 11	<i>Taux de réponse objective chez les BRAF non muté</i> <i>Bras 1 : 61% (44/72)</i> <i>Bras 2 : 11% (4/37)</i>
Larkin et al. 2015 (Checkmate 067) Analyse du 17 fév 2015	945 1 : 1 : 1	Nivolumab 3mg/kg 2 sem + Ipilimumab 3 mg/kg 3 sem	Nivolumab 3mg/kg 2 sem	Ipilimumab 3 mg/kg 3 sem	III	Double aveugle	non	L1	Quel que soit le statut	SG et SSP	Entre 12,2 et 12,5 selon les groupes	<i>Médianes de SSP (mois)</i> <i>Bras 1 : 11,5 [8,9 – 16,7]</i> <i>Bras 2 : 6,9 [4,3 – 9,5]</i> <i>Bras 3 : 2,9,1 [2,8 – 3,4]</i> <i>HR nivo vs ipi =0,57 [0,43-0,76]</i> <i>HR nivo+ipi vs ipi =0,42 [0,31-0,57]</i> <i>Données de SG non disponibles</i>
Roberts et al.	834	Pembrolizumab	Pembrolizumab	Ipilimumab	III	Ouvert	Oui	L1 ou L2 après	Quel que	SG et SSP	7,9	<i>Médianes de SSP (mois)</i>

2015 (KEYNOTE-006) Analyse du 3 mai 2015	1 : 1 : 1	10 mg/kg 2 semaines	10 mg/kg 3 semaines	3 mg/kg 3 sem			(après 2ème AI)	anti-BRAF +/- anti-MEK	soit le statut			Bras 1 : 5,5 [3,4 – 6,9] Bras 2 : 4,1 [2,9 – 6,9] Bras 3 : 2,8,1 [2,8 – 2,9] HRP2/ipi = HRP3/ipi = 0,60 [0,49-0,74]). <u>Médianes de SG non atteintes dans aucun des groupes</u> Taux de survie à 1 an : Bras 1 : 74,1% [NR] HR /ipi : 0,63 [0,47-0,83] Bras 2 : 68,4% [NR] HR /ipi : 0,69 [0,52-0,90] Bras 3 : 58,2%
--	-----------	---------------------	---------------------	---------------	--	--	-----------------	------------------------	----------------	--	--	---

**Notes et abréviations.** N : nombre de patients inclus, ratio : ratio de randomisation, CJP : critère de jugement principal, gp100 : glycoprotéine 100, SG : survie globale, SSP : survie sans progression, L1 : 1<sup>ère</sup> ligne, L2 : 2<sup>ème</sup> ligne, HR : Hazard ratio. Dans la colonne « Essai » est indiqué entre parenthèse le nom de l'essai, dans la colonne « Résultats » sont indiqués entre crochets les intervalles de confiance à 95%.

## **PATIENTS NAÏFS D'IPILIMUMAB**

### *Estimations des données de survie sans progression et de survie globale de pembrolizumab et ipilimumab*

Ces estimations ont été faites à partir des données de l'essai KEYNOTE-006 comparant pembrolizumab (10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines) vs ipilimumab.

Deux hypothèses sont faites par l'industriel concernant l'utilisation des données cliniques du pembrolizumab dans cette population du modèle :

- L'efficacité et la tolérance du pembrolizumab sont similaires pour les deux doses : 2 mg/kg toutes les 3 semaines et 10 mg/kg toutes les 3 semaines ;
- L'efficacité et la tolérance du pembrolizumab sont similaires quel que soit le statut mutationnel BRAF.

Concernant la 1<sup>ère</sup> hypothèse, dans le modèle médico-économique, l'industriel a fait le choix de ne prendre en compte que les résultats du bras pembrolizumab avec une administration de 10 mg/kg toutes les 3 semaines pour documenter les données d'efficacité pembrolizumab. Or, la posologie retenue pour l'AMM est de 2 mg/kg toutes les 3 semaines, ce qui correspond à la dose minimale efficace. Les patients seront donc traités en pratique clinique à cette dose de 2 mg/kg toutes les 3 semaines alors que dans le modèle, l'efficacité de pembrolizumab est celle estimée pour les patients de l'essai KEYNOTE-006 traités à une dose de 10 mg/kg toutes les 3 semaines. L'industriel justifie ce choix sur la base des arguments suivants :

- la fréquence d'administration est la même dans ce bras de l'essai et dans l'AMM ;
- il existe des données comparatives directes entre ces deux doses issues des essais KEYNOTE-001 et 002 ne montrant pas de différence entre les doses de 2 mg/kg et 10 mg/kg toutes les 3 semaines ;
- le CHMP a considéré que les résultats obtenus dans l'essai KEYNOTE-006 avec une posologie de 10 mg/kg toutes les 3 semaines étaient extrapolables à une posologie de 2mg/kg toutes les 3 semaines et qu'aucune différence d'efficacité n'était attendue entre ces deux doses.

Concernant la 2<sup>ème</sup> hypothèse, l'industriel justifie son choix sur la base des résultats d'une analyse en sous-groupe de l'essai KEYNOTE-006 n'ayant pas mis en évidence de différence en termes d'efficacité et de tolérance entre les deux sous-groupes de patients BRAF muté et BRAF non muté.

### *Estimation des données de survie sans progression et de survie globale des thérapies ciblées (dabrafenib, vemurafenib, dabrafenib-trametinib) et de la chimiothérapie*

Pour les thérapies ciblées (dabrafenib, vemurafenib et trametinib-dabrafenib) et la chimiothérapie, les effets traitement relatifs vs pembrolizumab (HR de SG et SSP) ont été estimés par une méta-analyse en réseau des essais publiés sur les traitements à comparer dans les trois sous-populations de patients naïfs d'ipilimumab.

L'objectif de la méta-analyse était d'évaluer l'efficacité de pembrolizumab par rapport aux autres thérapies disponibles ou en cours de développement pour le traitement de patients atteints d'un mélanome avancé et naïfs d'ipilimumab. Les traitements pris en compte dans la méta-analyse étaient, en plus du pembrolizumab : nivolumab, seul ou en association à ipilimumab, ipilimumab, les thérapies ciblées anti-BRAF et anti-MEK, soit vemurafenib, dabrafenib, trametinib en association au dabrafenib ainsi que la chimiothérapie dacarbazine (DTIC). La revue systématique réalisée pour identifier les essais à inclure dans la méta-analyse a été décrite précédemment en

termes de méthode et de résultats. Les 11 essais inclus dans la méta-analyse sont présentés en termes de méthode et de principaux résultats (Tableau 4). Concernant les sources d'hétérogénéité des essais inclus, les auteurs rapportent les différences entre les essais en termes de distributions des covariables attendues avoir une interaction avec l'effet traitement (« effect modifier »), en l'occurrence, l'âge, le sexe, le score ECOG 0 et 1, le stade du mélanome, la présence de métastases cérébrales, le pourcentage de patients avec un niveau de LDH supérieur à la moyenne, le pourcentage de patients avec une mutation BRAFV600, les traitements antérieurs. Globalement, ces caractéristiques étaient distribuées de façon homogène entre les essais bien que des différences étaient relevées pour chaque critère pour quelques essais (par exemple, une proportion plus élevée de patients avec un moins bon état général dans l'étude de Hodi *et al.* et des pourcentages plus élevés de patients avec des niveaux de LDH supérieur à la moyenne dans trois essais). En particulier, les essais étaient hétérogènes en ce qui concernait les proportions de patients en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne de traitement. Pour gérer cette hétérogénéité et estimer les résultats par ligne de traitement, les auteurs ont réalisé des méta-régressions sur la covariable « ligne de traitement » (1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne).

Pour estimer les effets traitements relatifs, les auteurs de la méta-analyse ont considéré deux approches :

- une 1<sup>ère</sup> approche, fondée sur l'hypothèse des risques proportionnels, estimant les effets communs en termes de survie globale et de survie sans progression à partir des HRs rapportés dans les essais (cf Dias *et al.*<sup>26</sup>) ;

- une 2<sup>ème</sup> approche ne reposant pas sur l'hypothèse des risques proportionnels, estimant un effet traitement multidimensionnel (cf Jansen *et al.*<sup>27</sup>). Les fonctions de risque des traitements d'un essai étaient modélisées en considérant que les temps de survie suivaient soit une fonction paramétrique connue (loi de Weibull ou loi de Gompertz) soit un polynôme fractionnaire du 2<sup>nd</sup> ordre (extension des fonctions précédentes autorisant une plus large gamme de formes pour la fonction de risque). Selon cette approche, trois modèles ont été testés : i) un modèle à effets fixes dans lequel les données de survie étaient modélisées par une loi de Weibull ou de Gompertz, ii) un modèle à effets aléatoire identique au précédent mais avec une covariable expliquant l'hétérogénéité inter-essais et iii) un modèle dans lequel les données de survie étaient modélisées par un polynôme fractionnaire. Les modèles utilisés permettaient d'estimer les deux paramètres (paramètres de forme et d'échelle) de la loi utilisée pour modéliser les données de survie (loi de Weibull, de Gompertz ou fonction polynomiale). La fonction de risque de chaque traitement était ainsi estimée et l'effet traitement relatif vs ipilimumab était estimé par la différence entre les paramètres de ces fonctions. A partir de ces estimations, étaient calculées et fournies les courbes des HRs vs ipilimumab et vs pembrolizumab en fonction du temps. Dans le modèle médico-économique, les courbes de survie des comparateurs étaient ensuite estimées en appliquant les HRs vs pembrolizumab aux courbes de survie de pembrolizumab de l'essai KEYNOTE-006.

Les modèles étaient des modèles bayésiens, mis en œuvre avec le logiciel WinBUGS. Concernant les paramètres de la simulation, les auteurs ont précisé le nombre de chaînes et le nombre d'itérations. Les méthodes de vérification de la convergence des chaînes MCMC ne sont pas rapportées. Les distributions a priori des hyper paramètres ont été choisies non informatives. Aucune analyse de sensibilité sur les distributions a priori n'est rapportée. La sélection des modèles a été faite à partir du critère de sélection de modèle DIC (pour Deviance Information Criterion), critère se décomposant en une mesure d'ajustement aux données et une mesure de complexité du modèle. L'évaluation des modèles selon ce critère suit le principe que plus le critère DIC est faible, meilleur est le modèle.

<sup>26</sup> Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Caldwell DM, Lu G, Ades AE. Evidence Synthesis for Decision Making 4: Inconsistency in Networks of Evidence Based on Randomized Controlled Trials. *Medical Decision Making*. 2013;33(5):641-656

<sup>27</sup> Jansen JP. Network meta-analysis of survival data with fractional polynomials. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:61

Concernant l'extraction des données, les courbes de Kaplan-Meier disponibles dans les essais étaient digitalisées selon la méthode de Jansen et al.<sup>28</sup> : pour chaque intervalle de taille fixe (2 mois), le nombre de sujets à risque au début de l'intervalle et le nombre d'événements (décès ou progression) étaient calculés. Dans les cas où le cross-over était autorisé dans l'essai, c'est-à-dire dans les cas où les patients pouvaient bénéficier du traitement actif après progression de la maladie, l'effet relatif du nouveau traitement par rapport au traitement de référence peut être sous-estimé pour la SG. Pour minimiser ce biais potentiel, des données de survie globales ajustées sur le cross-over ont été utilisées quand elles étaient disponibles. La méthode d'ajustement utilisée n'était pas rapportée. Trois sous-populations étant considérées dans le modèle médico-économique, trois méta-analyses en réseau ont été réalisées. La correspondance des sous-populations du modèle économique et de la méta-analyse est présentée Tableau 5.

**Tableau 5.** Sous-populations considérées dans le modèle médico-économique et dans la méta-analyse

Population du modèle médico-économique	Comparateurs	Population correspondante dans la méta-analyse
1. Patients BRAF non muté, en 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement	ipilimumab, nivolumab, nivolumab associé à ipilimumab et dacarbazine	Patients BRAF non muté, en 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement recevant pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab ou une chimiothérapie
2. Patients BRAF muté, en 2 <sup>ème</sup> ligne de traitement après un inhibiteur BRAF	ipilimumab, nivolumab, nivolumab en association à ipilimumab et dacarbazine	Patients prétraités quel que soit leur statut BRAF
3. Patients BRAF muté, en 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement	ipilimumab, vemurafenib, dabrafenib, trametinib associé à dabrafenib, nivolumab et nivolumab associé à ipilimumab	Patients BRAF muté, en 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement

Trois réseaux ont donc été constitués à partir des études sélectionnées par la revue systématique. Pour explorer les causes possibles d'hétérogénéité des effets traitement, les auteurs rapportent les distributions des covariables d'interactions pour toutes les comparaisons directes. Cependant, les comparaisons directes étant toutes faites à partir des données d'un seul essai à l'exception, dans le réseau de la population de patients BRAF muté en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, de la comparaison vemurafenib vs chimiothérapie (3 essais) et dabrafenib vs chimiothérapie (2 essais), la recherche de l'hétérogénéité est limitée.

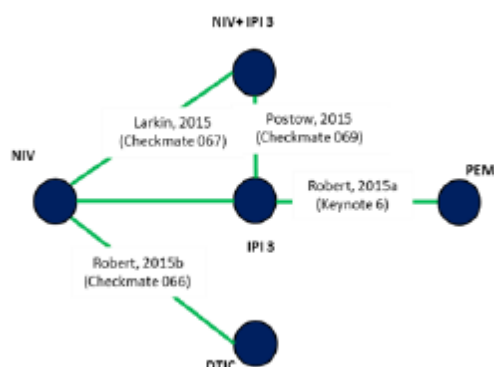
L'hypothèse des risques proportionnels n'étant pas vérifiée pour une des trois sous-populations, les auteurs ont privilégié pour tous les réseaux, la 2<sup>ème</sup> approche considérant un HR non constant. Au vu de l'examen des critères DIC obtenus avec les différents modèles testés, ceux retenus étaient la loi de Gompertz pour la SG et le polynôme fractionnaire pour la SSP. Cependant, dans ce dernier cas, compte tenu des extrapolations non réalistes obtenues au-delà des durées des essais, les résultats obtenus avec la loi de Gompertz ont été finalement retenus pour la SSP.

Sous-population 1 : Patients BRAF non muté, en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement

Quatre études contribuent à ce réseau dont un essai multi-bras, l'essai Checkmate 067 (cf. Figure 2). Les auteurs ne rapportent pas la méthode utilisée pour la gestion des essais multi-bras.

<sup>28</sup> Jansen JP, Cope S. Meta-regression models to address heterogeneity and inconsistency in network meta-analysis of survival outcomes. BMC medical research methodology. 2012;12(1):152-152

Figure 2. Réseau de la méta-analyse chez les patients BRAF non muté en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement



Abréviations. PEM : pembrolizumab, NIV : nivolumab, IPI3 : ipilimumab, DTIC : dacarbazine  
Source : rapport technique de l'industriel

Le bras pembrolizumab n'est connecté au réseau que par le bras ipilimumab (IPI3), aucune comparaison directe entre pembrolizumab (PEM) et DTIC, et entre pembrolizumab et nivolumab (NIV). Les branches du réseau sont constituées d'un seul essai. Il n'y a pas d'étude d'hétérogénéité possible pour chaque branche. L'étude de l'incohérence n'est possible que pour la boucle fermée IPI3 – NIV- NIV+IPI3 et els auteurs concluent à l'absence d'incohérence. **Pour la SG, les HR sont disponibles dans uniquement deux publications, KEYNOTE-006 (pembrolizumab vs ipilimumab) et Checkmate 066 (nivolumab vs DTIC). Les données de survie globale n'étant pas disponibles pour les essais Checkmate 069 (nivolumab vs ipilimumab) et Checkmate 067 (nivolumab vs nivolumab associé à ipilimumab vs ipilimumab), le réseau ne fournit donc pas de données permettant de comparer de façon indirecte pembrolizumab et nivolumab (seul ou en association à ipilimumab) sur la survie globale.** Les auteurs de la méta-analyse proposent de calculer la survie globale à partir des données de survie sans progression en utilisant une relation mise en évidence par Flaherty et al. entre le HR de la SSP et le HR de SG<sup>29</sup>. L'étude de Flaherty et al. portait sur des essais comparant un traitement systémique à la dacarbazine chez des patients atteints d'un mélanome avancé et avait pour objectif d'étudier si la SSP était un critère de substitution de la SG. Dans le cadre de cette étude, Flaherty et al. estimait la droite de régression sur l'échelle logarithmique entre les HR de SSP et de SG.

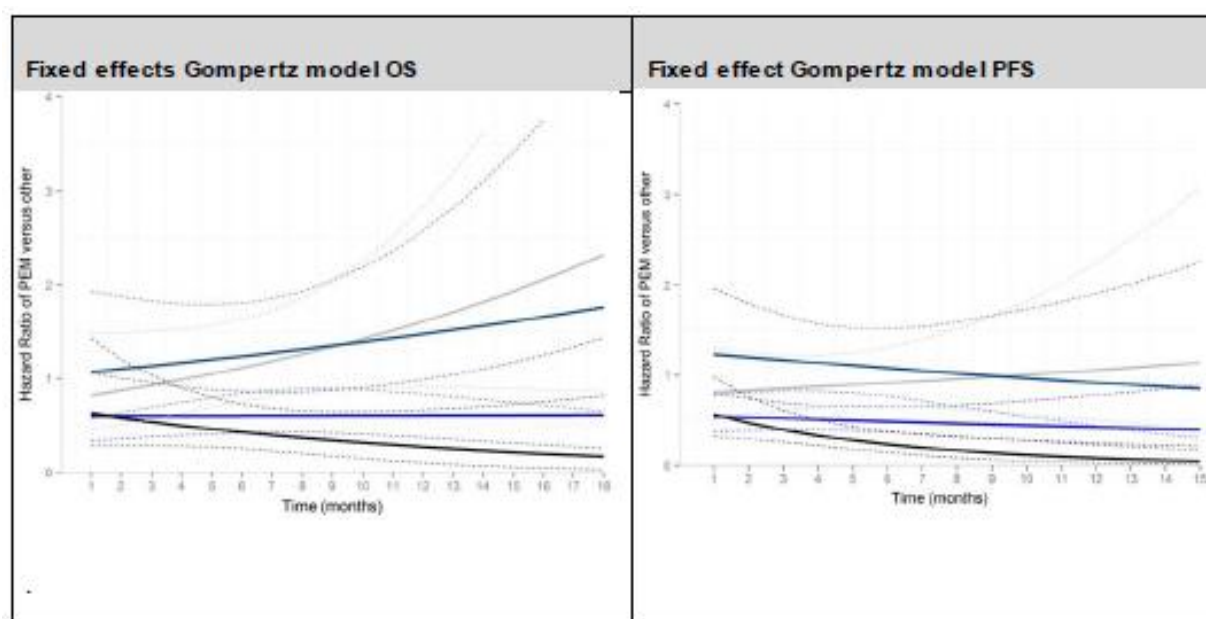
Hypothèses pour la méta-analyse des données des patients BRAF non muté en 1<sup>ère</sup> ligne

- Absence d'interaction du statut BRAF avec les effets traitement
- Validité de la relation de Flaherty et al. pour estimer le HR de SG de nivolumab vs ipilimumab à partir du HR de SSP
- Equivalence d'efficacité d'ipilimumab à la dose 3 mg/kg (dose recommandée) et à la dose 10mg/kg (essai clinique).

Les courbes des HR de pembrolizumab par rapport aux différents comparateurs en fonction du temps sont rapportées jusqu'à 18 mois en Figure 3.

<sup>29</sup> Flaherty KT, Hennis M, Lee SJ, Ascierto PA, Dummer R, Eggermont AM, et al. Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2014;15(3):297-304

**Figure 3.** Estimations des HRs de pembrolizumab vs ses comparateurs pour les patients BRAF non muté en 1<sup>ère</sup> ligne



Légende : — IPI 3 ; — DTIC ; — NIV ; — NIV + IPI 3

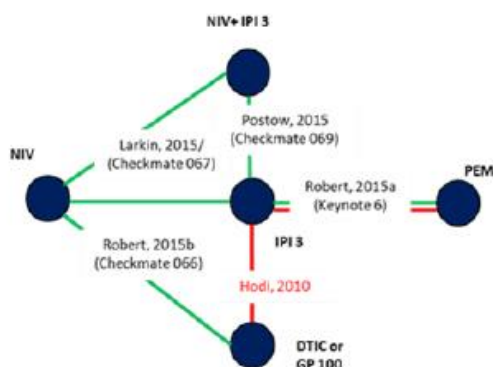
Les auteurs ne fournissent pas le classement des traitements les uns par rapport aux autres comme recommandé. Les résultats montrent un bénéfice en termes de SSP et SG de pembrolizumab vs ipilimumab et dacarbazine. Il n'est pas montré de différence significative entre pembrolizumab et nivolumab, seul ou en association à ipilimumab. Cependant les résultats suggèrent une supériorité de nivolumab en association en termes de SSP. La fiabilité de ces résultats est toutefois limitée compte tenu que le niveau de preuve pour ce réseau est faible : les résultats en termes de SG et SSP vs ipilimumab sont fondés sur le seul essai KEYNOTE-006 et les résultats vs nivolumab (seul ou en association) et dacarbazine sont issues uniquement d'une comparaison indirecte en posant une hypothèse forte sur la relation entre les HR de SSP et de SG de nivolumab vs ipilimumab.

#### Sous-population 2 : Patients BRAF muté, en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement

Cinq études contribuent à ce réseau (Figure 4) : l'essai KEYNOTE-006 sur pembrolizumab vs ipilimumab, trois essais étudiant nivolumab seul ou en association et un essai comparant ipilimumab à la chimiothérapie. Ce réseau inclut des patients ayant été traités en 1<sup>ère</sup> ligne (3 essais), en 2<sup>ème</sup> ligne (1 essai) ou une population mixte (1 essai). Les auteurs ont ajusté le modèle sur la proportion de patients en 2<sup>ème</sup> ligne à l'aide d'une méta-régression afin d'obtenir des estimations d'effets traitement applicables à la population de 2<sup>ème</sup> ligne.



**Figure 4.** Réseau de la méta-analyse chez les patients BRAF muté après traitement par un inhibiteur BRAF



Notes. Les traits rouges indiquent que les patients avaient reçu un traitement systémique précédemment, les traits verts indiquent les patients naïfs de tout traitement systémique. Abréviations. PEM : pembrolizumab, NIV : nivolumab, IPI3 : ipilimumab, DTIC : dacarbazine

Le bras pembrolizumab n'est connecté au réseau que par le bras ipilimumab (IPI3), aucune comparaison directe entre pembrolizumab (PEM) et DTIC, et entre pembrolizumab et nivolumab (NIV). Les branches du réseau sont constituées d'un seul essai. Il n'y a pas d'étude d'hétérogénéité possible pour chaque branche. L'étude de l'incohérence est possible pour deux boucles fermées (IPI3 - NIV - NIV+IPI3 et IPI3 - NIV - DTIC ou gp100) mais elle n'a été réalisée que pour une seule boucle (différence non significative entre les résultats des comparaisons directe et indirecte).

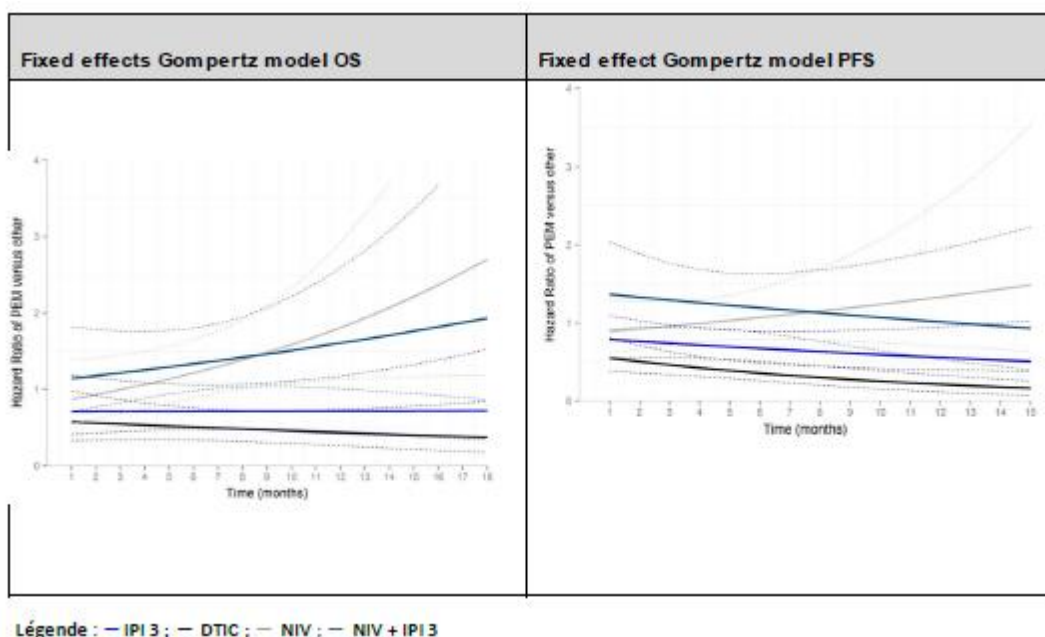
#### Hypothèses pour la méta-analyse des données des patients BRAF muté en 2<sup>ème</sup> ligne

Trois hypothèses supplémentaires par rapport au réseau précédent ont été faites pour autoriser les comparaisons dans ce réseau :

- l'effet de nivolumab en 2<sup>ème</sup> ligne a été estimé être celui de nivolumab en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement compte tenu que les essais sur nivolumab, seul ou en association, n'incluaient que des patients en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement ;
- l'effet d'ipilimumab vs chimiothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne a été estimé en faisant une méta-régression à partir des données de l'étude disponible qui intégrait des patient en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne, permettant ainsi d'estimer les effets par ligne ;
- l'effet de la dacarbazine et de la glycoprotéine 100 (gp100) a été estimé similaire.

Les courbes des HR de pembrolizumab vs les différents comparateurs en fonction du temps sont rapportées jusqu'à 18 mois en Figure 5.

**Figure 5.** Estimations des HRs de pembrolizumab vs ses comparateurs pour les patients BRAF muté après un anti-BRAF

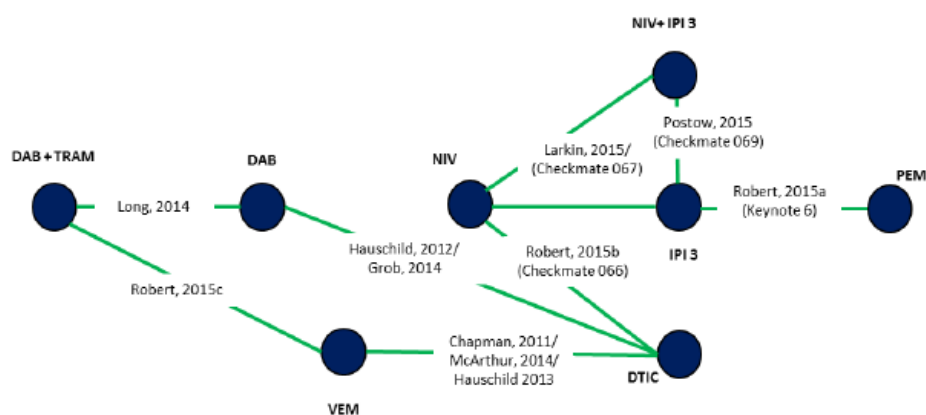


Les auteurs ne fournissent pas le classement des traitements les uns par rapport aux autres comme recommandé. Les résultats montrent une supériorité de pembrolizumab par rapport à ipilimumab en termes de SG et une supériorité par rapport à la dacarbazine en termes de SG et de SSP. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre pembrolizumab et nivolumab en termes de SG et de SSP. Les résultats suggèrent une meilleure efficacité de nivolumab en association à ipilimumab par rapport à pembrolizumab en termes de SG, mais l'incertitude sur les estimations ne permet pas de conclure. La portée de ces résultats est limitée compte tenu que seuls les HR de pembrolizumab vs ipilimumab sont estimés en combinant une information directe et indirecte. Les HR des autres comparaisons étant uniquement obtenus par comparaison indirecte, leur fiabilité est moindre.

### Sous-population 3 : Patients BRAF muté, en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement

Ce réseau (Figure 6) est plus étendu que les précédents puisqu'il intègre les traitements ciblés anti-BRAF. Parmi les onze études contribuant à ce réseau, une seule étude est disponible sur pembrolizumab vs ipilimumab (KEYNOTE-006). Les comparaisons de pembrolizumab vs les autres traitement sont donc établies de façon indirecte. Les trois bras des thérapies ciblées anti-BRAF± anti-MEK (DAB, VEM et DAB+TRAM) sont connectés au réseau par le bras DTIC uniquement, et sont donc très éloignés du bras pembrolizumab (PEM). Les estimations indirectes issues du réseau pour des comparaisons entre pembrolizumab et ces trois thérapies ciblées seront très peu fiables. Ce réseau comprenant une boucle fermée (dabrafenib+trametinib vs vemurafenib.), la cohérence du réseau a été évaluée : le test d'incohérence ne montrait pas de différence statistiquement significative entre les HR de survie sans progression et de survie globale estimé par comparaison directe (essai de Robert *et al.*) ou par comparaison indirecte.

**Figure 6.** Réseau de la méta-analyse chez les patients BRAF muté en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement



Abréviations. PEM : pembrolizumab, NIV : nivolumab, IPI3 : ipilimumab, DTIC : dacarbazine, DAB : dabrafenib, VEM : vemurafenib, TRAM : trametinib

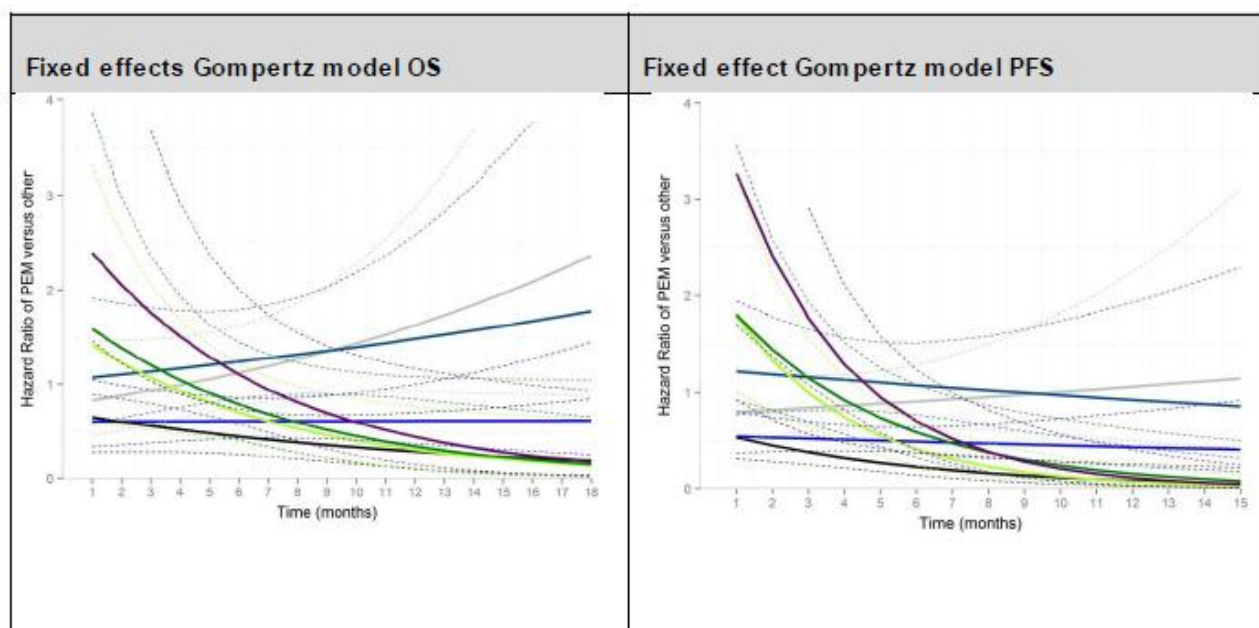
Dans ce réseau, le résultat sur la SSP était disponible pour toutes les études. En revanche, le résultat sur la SG n’étant pas disponible pour les deux études sur nivolumab vs ipilimumab (Checkmate 069 : nivolumab vs ipilimumab et Checkmate 067 : nivolumab vs nivolumab associé à ipilimumab vs ipilimumab), les auteurs ont fait la même hypothèse que pour le 1<sup>er</sup> réseau sur la SG de nivolumab vs ipilimumab, c’est-à-dire une estimation à partir des données de SSP. Il est à noter que compte tenu que les thérapies ciblées et la chimiothérapie sont connectées à pembrolizumab via l’essai nivolumab vs ipilimumab, les estimations des HR de SG des autres traitements est aussi obtenue sur la base de cette hypothèse.

Hypothèses pour la méta-analyse des données des patients BRAF muté en 1<sup>ère</sup> ligne :

- Validité de la relation de Flaherty et al. pour estimer le HR de SG de nivolumab vs ipilimumab à partir du HR de SSP
- Absence d’interaction du statut mutationnel BRAF avec l’effet traitement de nivolumab (hypothèse non vérifiable dans les études sur nivolumab)

Les courbes des HR de pembrolizumab vs les comparateurs en fonction du temps sont rapportées jusqu’à 18 mois (Figure 7).

**Figure 7.** Estimations des HRs de pembrolizumab vs ses comparateurs pour les patients BRAF muté en 1<sup>ère</sup> ligne



Légende : — IPI 3 ; — DTIC ; — NIV ; — NIV + IPI 3 ; — VEM ; — DAB ; — DAB + TRAM

Les résultats montrent une meilleure SG et SSP de pembrolizumab vs ipilimumab et dacarbazine mais pas de différence significative entre pembrolizumab et nivolumab, seul ou en association à ipilimumab. Les traitements inhibiteurs BRAF sont caractérisés par des HR dépendant du temps. Au cours des 6 premiers mois de traitement, les HR reflétant la comparaison du pembrolizumab avec dabrafenib et vemurafenib suggèrent une meilleure efficacité des inhibiteurs BRAF, mais les différences sont significatives uniquement pour la SSP. Au cours du temps, les effets traitements deviennent favorables à pembrolizumab. Cependant, ces résultats sont à considérer avec précaution car compte tenu de la géométrie du réseau, les comparaisons pembrolizumab vs anti-BRAF sont peu fiables.

#### *Estimations des données de survie sans progression et de survie globale de nivolumab, seul ou en association à ipilimumab*

Pour estimer la SG de nivolumab, l'industriel a considéré que l'approche de Flaherty et al. pour calculer la SG à partir de la SSP était trop dangereuse pour être retenue dans l'analyse coût-efficacité, compte tenu notamment de l'absence de preuve validant la survie sans progression comme critère de substitution de la survie globale dans le cas des immunothérapies. Par conséquent, l'industriel n'a pas utilisé les estimations des effets traitements relatifs de SG de nivolumab, seul ou en association, issues de la méta-analyse dans le modèle médico-économique. L'hypothèse posée par l'industriel pour documenter l'effet en termes de SG de nivolumab, seul ou en association à ipilimumab, a été de considérer un effet équivalent à celui de pembrolizumab sur l'argument d'un mécanisme d'action similaire des deux molécules. La courbe de SG du bras pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines de l'essai KEYNOTE-006 a été directement utilisées pour documenter les données de SG de nivolumab et de nivolumab en association à ipilimumab.

Pour estimer la SSP de nivolumab, seul ou en association, l'industriel a utilisé le HR vs pembrolizumab issu de la méta-analyse et l'a appliqué à la courbe de SSP de pembrolizumab, comme cela a été fait pour les autres comparateurs (en dehors d'ipilimumab).

### **Extrapolation des données de survie globale et sans progression**

#### **Extrapolation des données de survie sans progression**

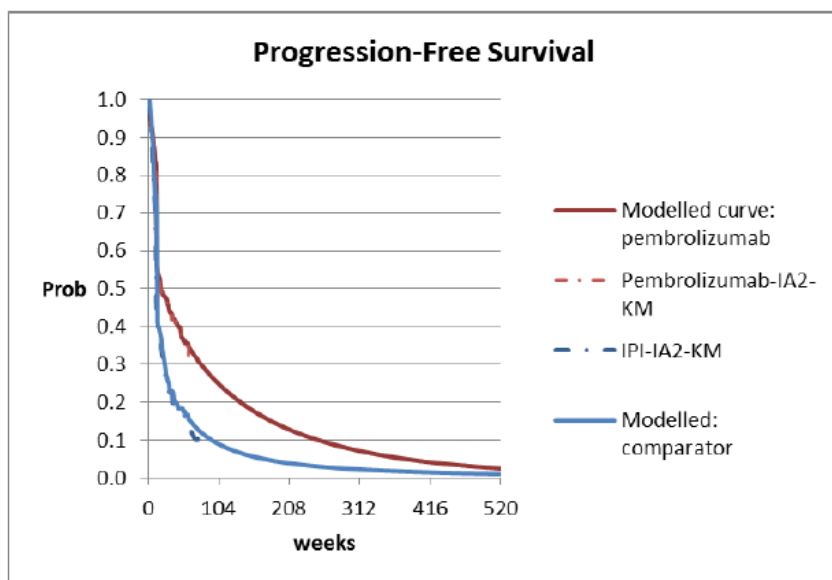
Concernant pembrolizumab et ipilimumab, les auteurs utilisent les estimations des courbes de Kaplan-Meier sur le temps de suivi disponible de l'essai KEYNOTE-006, soit 60 semaines (13,8 mois). Au-delà, une extrapolation des données de l'essai est faite en utilisant un modèle de survie paramétrique ajusté aux données de l'essai. La méthode d'ajustement a consisté à estimer et tester différentes distributions paramétriques : exponentielle, Weibull, normale, logistique, log-logistique, log-normale et Gompertz. Les distributions ont été choisies en fonction des critères de sélection de modèle AIC et BIC.

- Pour ipilimumab, les différentes courbes de survie modélisées à partir des données de l'essai KEYNOTE-006 ont été comparées graphiquement à la courbe de survie sans progression du suivi à long-terme de l'essai MDX010-20 conduit sur ipilimumab, cité dans le Tableau 4. Cet examen a participé au choix de la loi log-normale pour ipilimumab.

- Pour pembrolizumab, il a été considéré que la courbe de survie sans progression de pembrolizumab devait être proche de celle d'ipilimumab à la fin de la 5<sup>ème</sup> année et la rejoindre vers 10 ans. Ces critères ont contribué à sélectionner la loi de Weibull.

Les modèles de survie retenus pour extrapoler les données de survie sans progression entre 60 semaines et 30 ans sont donc : une loi log-normale pour ipilimumab et une loi de Weibull pour pembrolizumab.

**Figure 8.** Courbes de survie sans progression de pembrolizumab et ipilimumab utilisées dans le modèle



Source : Rapport technique fourni par l'industriel

Concernant les autres comparateurs, y compris, nivolumab et nivolumab associé à ipilimumab, les HR estimés dans la méta-analyse sont utilisés pour extrapoler les données de survie à partir des courbes de survie de pembrolizumab.

#### **Extrapolation des données de survie globale**

Les auteurs ont considéré trois périodes : une période à court terme jusqu'à 60 semaines, à moyen terme jusqu'à 6,2 ans et à long terme, jusqu'à 20 ans.

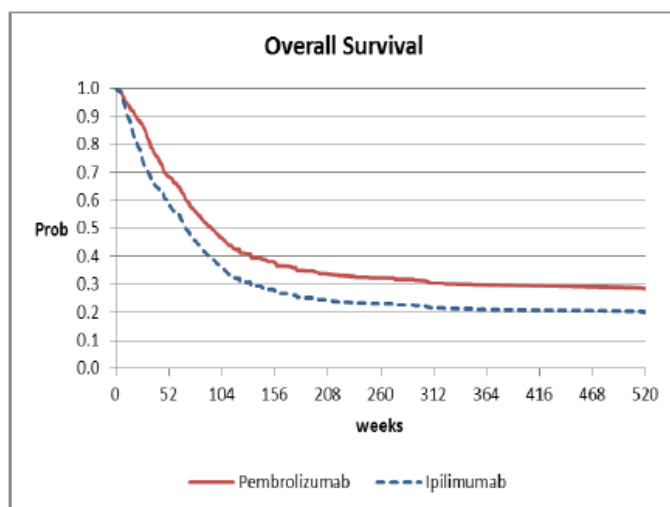
A court terme, comme pour la survie sans progression, les auteurs ont utilisé les estimations de Kaplan-Meier de l'essai KEYNOTE-006 pour documenter la survie globale de pembrolizumab et ipilimumab sur le temps de suivi disponible de l'essai, soit 60 semaines. La courbe de KM de pembrolizumab est utilisée pour nivolumab et nivolumab en association à ipilimumab. Concernant les autres traitements, les HRs de pembrolizumab vs ces autres traitements ont été appliqués aux courbes de survie de pembrolizumab.

A moyen terme, c'est-à-dire, entre 60 semaines et 6,2 ans, les auteurs ont utilisé les données de l'étude de Schadendorf et al.<sup>23</sup> résumant les données d'efficacité à long terme d'ipilimumab. Cette étude publiée en juin 2015, incluait toutes les études sur ipilimumab avec des données de survie globale disponibles et mises à jour après 2008, soit 12 études dont 10 essais prospectifs et 2 études observationnelles rétrospectives. L'analyse portait sur les données des 1 861 patients de ces études, dont un tiers naïfs de traitement antérieur, avec un suivi médian de 11 mois. L'étude de Schadendorf et al. estimait la courbe de survie globale de ipilimumab jusqu'à 10 ans de suivi mais l'industriel a considéré qu'au-delà de 6,2 ans, l'incertitude sur les estimations était trop importante compte tenu du faible effectif disponible (moins de 10% de la population initiale). La courbe proposée par Schadendorf et al. retenue dans le modèle est celle de la population mixte de patients : prétraités et naïfs de traitement. L'industriel justifie ce choix par la faible différence entre les deux courbes après 3 ans. L'estimation des données de survie globale de pembrolizumab a été faite en appliquant le HR de pembrolizumab vs ipilimumab estimé dans l'essai KEYNOTE-006 à la courbe de survie d'ipilimumab de l'étude de Schadendorf et al. La même courbe a été utilisée pour nivolumab, seul et en association. L'estimation des données de survie globale des autres traitements a été faite en appliquant le HR de pembrolizumab vs ces autres traitements aux données de pembrolizumab obtenues par la méthode précédente. Concernant nivolumab et nivolumab associé à ipilimumab, aucune information n'est apportée.

A long terme, c'est à dire entre 6,2 ans et 20 ans, les auteurs ont utilisé les données du registre américain publié par Balch et al. en 2001<sup>24</sup> pour tous les traitements. L'industriel justifie le recours à des données américaines par l'absence de données européennes. Il argumente la transposabilité des données de ce registre à la population française en comparant les taux de survie estimés dans l'étude AMEL et dans le registre américain à 1 an (60 % vs entre 41 et 78%) et 2 ans (34% vs entre 24 et 54%). Les courbes de survie globale issues de cette publication sont rapportées pour les 4 stades de sévérité du mélanome jusqu'à 15 ans de suivi. L'industriel a retenu celle des patients avec un stade 4 (n=1 158 patients). L'industriel a utilisé la loi de Weibull ajustée à cette courbe dont les paramètres avaient été estimés dans un dossier sur ipilimumab déposé au NICE. L'industriel a ensuite utilisé la fonction de risque instantané de cette loi de Weibull à partir de la 6<sup>ème</sup> année pour extrapoler la survie globale des traitements au-delà de 6,2 ans. Seule la forme de la courbe après 6 ans a donc été utilisée pour l'extrapolation des données.

L'industriel rapporte les courbes de survie extrapolées sur 10 ans pour pembrolizumab et ipilimumab (cf. Figure 9).

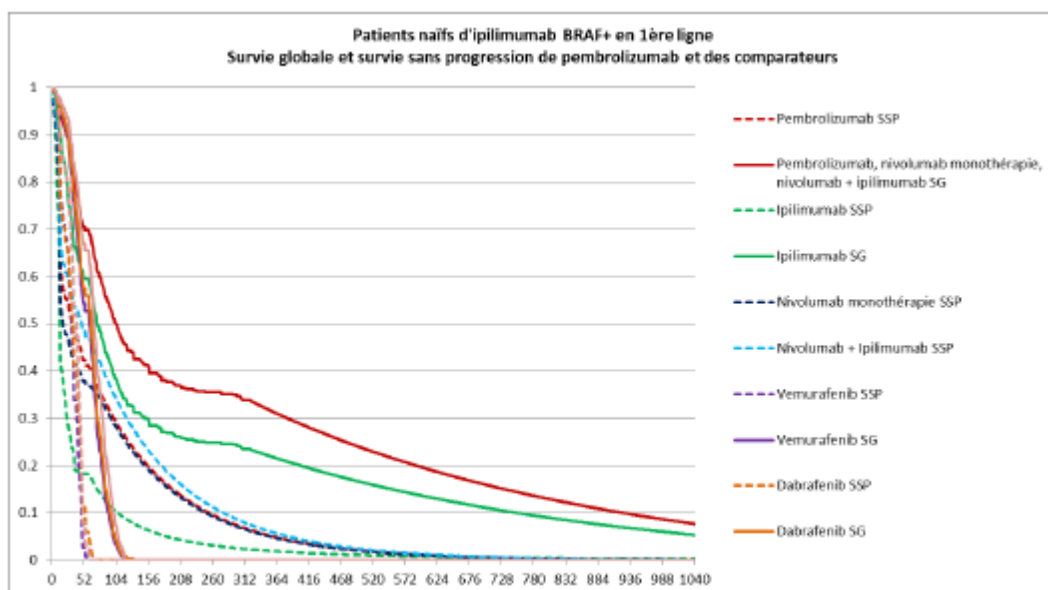
**Figure 9.** Courbes de survie globale de pembrolizumab et ipilimumab extrapolées sur 10 ans



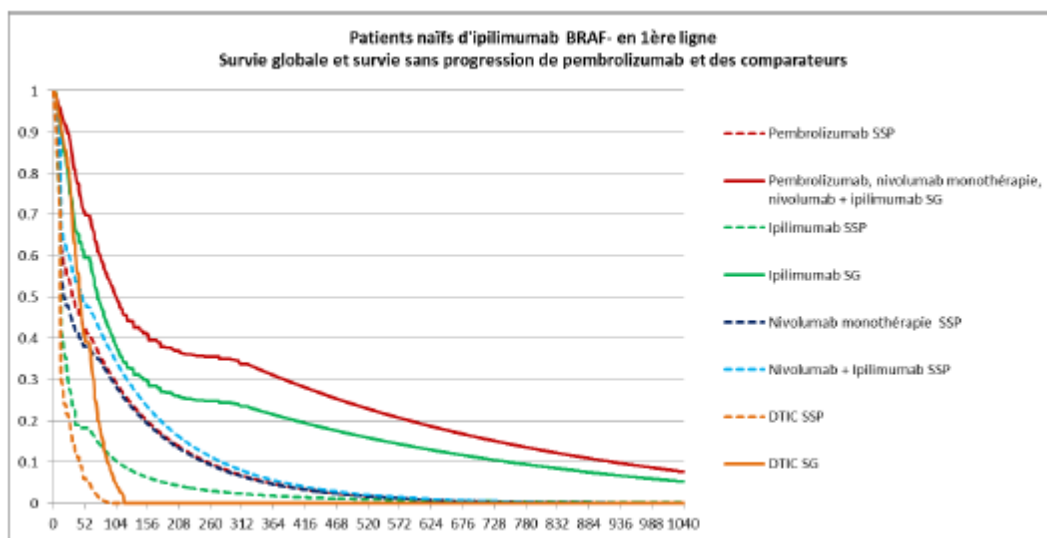
**Notes :** Entre 0 et 60 semaines : données de l'essai, entre 60 semaines et 322 semaines : données dérivées de l'étude de Schadendorf et al., au-delà de 322 semaines, données du registre américain

Suite à l'échange technique, l'industriel a fourni les courbes (cf. Figure 10, Figure 11 et Figure 12) de SG (en traits pleins) et SSP (en traits pointillés) sur tout l'horizon temporel pour les trois sous-populations.

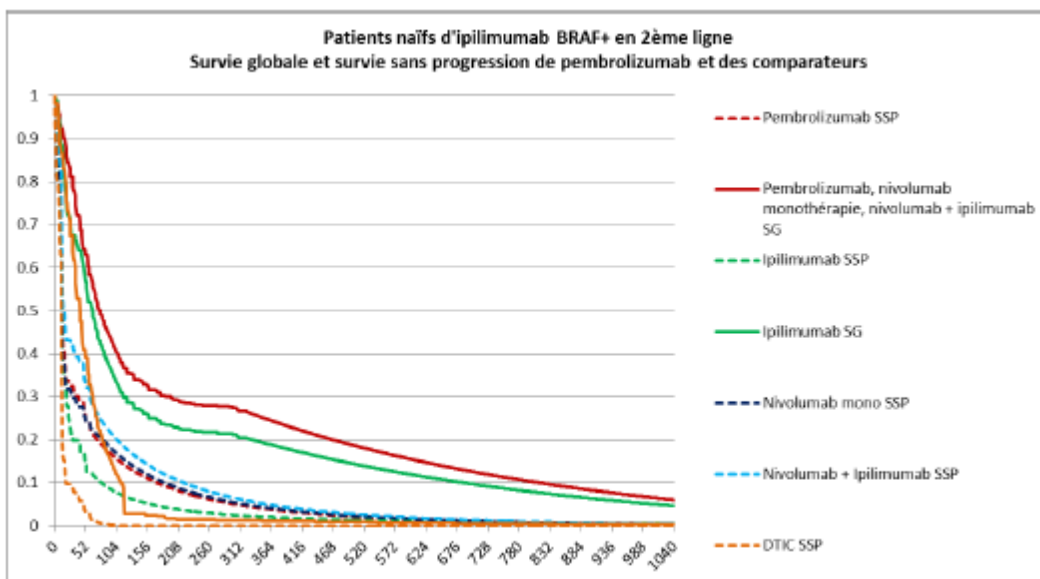
**Figure 10.** Courbes de survie des patients BRAF muté, en 1<sup>ère</sup> ligne



**Figure 11.** Courbes de survie des patients BRAF non muté en 1<sup>ère</sup> ligne



**Figure 12.** Courbes de survie des patients BRAF muté en 2<sup>ème</sup> ligne



Les méthodes utilisées pour estimer et extrapoler les données de SSP et de SG chez les patients naïfs d'ipilimumab, sont résumées dans le Tableau 6.



**Tableau 6. Patients naïfs d'ipilimumab** : Résumé des méthodes utilisées pour estimer et extrapoler les données de survie

Survie globale				
PERIODES	IPILIMUMAB	PEMBROLIZUMAB	NIVOLUMAB ± IPILIMUMAB	AUTRES COMPARATEURS (thérapies ciblées et chimiothérapie)
0-60 semaines (13,8 mois)	Courbe de KM du bras ipilimumab de l'essai KEYNOTE-006	Courbe de KM du bras pembrolizumab de l'essai KEYNOTE-006	Courbe de KM du bras pembrolizumab de l'essai KEYNOTE-006	Application à la courbe de survie de pembrolizumab de la fonction de $HR_{comp/pembro}$ estimée dans la méta-analyse
60 semaines à 6,2 ans	Courbe de survie d'ipilimumab de l'étude de Schadendorf et al. 2015	Application à la courbe de Schadendorf du $HR_{pembro/ipi}$ estimé à partir des données de l'essai KEYNOTE-006	Même courbe que pembrolizumab	Application à la courbe de survie de pembrolizumab (estimée à partir de celle de Schadendorf) de la fonction du $HR_{comp/pembro}$ estimée dans la méta-analyse
6,2 ans à 20 ans	Fonction de risque instantané après 6 ans de la courbe de survie des patients atteints d'un mélanome avancé du registre américain de Balch et al. 2001			
Survie sans progression				
PERIODES	IPILIMUMAB	PEMBROLIZUMAB	NIVOLUMAB ± IPILIMUMAB	AUTRES COMPARATEURS (thérapies ciblées et chimiothérapie)
0-60 semaines	Courbe de KM du bras ipilimumab de l'essai KEYNOTE-006	Courbe de KM du bras pembrolizumab de l'essai KEYNOTE-006	Application à la courbe de survie de pembrolizumab de la fonction du $HR_{nivo/pembro}$ estimée dans la méta-analyse	Application à la courbe de survie de pembrolizumab de la fonction du $HR_{comp/pembro}$ estimée par la méta-analyse
60 semaines à 20 ans	Extrapolation des données de KEYNOTE-006 à partir du modèle de survie paramétrique (loi Log-Normale) ajusté au bras ipilimumab	Extrapolation des données de KEYNOTE-006 à partir du modèle de survie paramétrique (loi de Weibull) ajusté au bras pembrolizumab	Application au modèle paramétrique de survie de pembrolizumab de la fonction du $HR_{nivo/pembro}$ estimée dans la méta-analyse	Application au modèle paramétrique de survie de pembrolizumab de la fonction du $HR_{comp/pembro}$ estimée dans la méta-analyse

**Abréviations.** KM : Kaplan-Meier, HR : Hazard ratio, comp : comparateur, pembro : pembrolizumab, nivo : nivolumab, ipi : ipilimumab

**Patients préalablement traités par ipilimumab**

Dans cette population, un seul comparateur est considéré, la chimiothérapie.

**Estimation des données de survie sans progression et de survie globale**

L'estimation des données de survie est faite à partir des données de l'essai KEYNOTE-002, fournissant une comparaison directe pembrolizumab (10mg/kg toutes les trois semaines et 2mg/kg toutes les trois semaines) vs chimiothérapie.

Les hypothèses posées pour la modélisation des données de survie sont :

- les résultats de l'essai KEYNOTE-002, concernant des patients réfractaires à ipilimumab, sont extrapolables à l'ensemble des patients prétraités par ipilimumab ;
- les différentes chimiothérapies ont un effet similaire.

Les justifications de ces hypothèses fournies par l'industriel sont les suivantes.

- Les données d'efficacité de pembrolizumab dans des populations de patients réfractaires et prétraités issues de l'essai de phase I/II KEYNOTE-001 ne montrent pas de différence significative, statistiquement et cliniquement, entre ces deux populations. Le CHMP a validé l'indication chez les patients prétraités sur la base des données de l'essai KEYNOTE-001.

- L'hypothèse d'une efficacité similaire entre les différentes chimiothérapies est soutenue par les données de la littérature<sup>30,31,32</sup> et par une comparaison de la courbe de survie du bras chimiothérapie de l'essai avec la courbe de survie d'un contrôle historique estimée en prenant en compte les facteurs pronostiques des patients de l'essai, selon l'algorithme proposé par Korn *et al.*<sup>25</sup>. L'étude de Korn *et al.* propose en effet une méthode pour calculer la courbe de survie attendue d'un bras contrôle historique en fonction des facteurs pronostiques des patients dans l'essai (score ECOG, sexe, présence de métastase viscérale). Ce contrôle historique a été constitué à partir de l'ensemble des données d'essais de phase II recueillies entre 1975 et 2005 qui évaluaient l'efficacité en termes de survie globale et survie sans progression des traitements testés dans le mélanome avancé.

Le protocole de l'essai KEYNOTE-002 prévoyait que les patients du bras contrôle puissent changer de bras pour bénéficier de pembrolizumab en cas de progression de leur maladie. Ainsi, à la date de l'analyse intermédiaire du 12 mai 2014, sur les 179 patients initialement inclus dans le bras chimiothérapie, 137 patients avaient progressé parmi lesquels 86, soit 48% de l'ensemble des patients du bras chimiothérapie avaient finalement reçu pembrolizumab et 51 (29%) étaient restés dans le bras chimiothérapie. Les patients ayant changé de bras sont restés dans l'étude afin qu'ils puissent contribuer à l'estimation de la survie globale.

Pour prendre en compte les facteurs confondants liés au cross-over dans l'analyse de la survie globale, les auteurs ont considéré trois approches méthodologiques proposées dans la littérature<sup>33,34</sup> : l'approche *two-stage*, l'approche *Rank Preserving Structural Failure Time* (RPSFT) et l'approche *Inverse probability of Censoring Weighting* (IPCW).

<sup>30</sup> Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1118-25

<sup>31</sup> Zimpfer-Rechner C, Hofmann U, Figl R, Becker JC, Trefzer U, Keller I, Schadendorf D. Randomized phase II study of weekly paclitaxel vs paclitaxel and carboplatin as second-line therapy in disseminated melanoma: a multicentre trial of the Dermatologic Co-operative Oncology Group (DeCOG). *Melanoma research* 2003;13(5): 531-536

<sup>32</sup> Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, Thatcher N. Randomized phase III study of temozolomide vs dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2000;18(1):158-

<sup>33</sup> NICE Document Support Unit, Technical Support Document 16 :Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching.

L'approche *two stage*<sup>34</sup> permet de prendre en compte les différences entre les caractéristiques des patients ayant initié le traitement à l'inclusion dans l'essai et ceux ayant initié le traitement après progression de maladie. Dans cette approche, les effets traitements ne sont pas supposés les mêmes en fonction du temps d'initiation du traitement. L'analyse de l'effet traitement global en termes de survie globale est ajustée sur ces critères. Les auteurs rapportent les résultats de la comparaison des caractéristiques des patients en termes d'âge, de sexe, d'état métastatique et de statut mutationnel BRAF :

- les caractéristiques des patients randomisés initialement dans le bras pembrolizumab sont comparées à celles des patients du bras chimiothérapie rejoignant les bras pembrolizumab après progression ;
- les caractéristiques des patients du bras chimiothérapie rejoignant les bras pembrolizumab sont comparées entre l'inclusion initiale dans l'essai et le moment du changement de bras.

Cette analyse permet d'estimer plusieurs modèles paramétriques de survie dont le plus adapté a été sélectionné sur la base d'une analyse graphique ainsi qu'à l'aide des critères de sélection de modèle AIC et BIC. Les auteurs rapportent la courbe de survie jusqu'à 100 semaines obtenue par cette méthode.

La méthode RPSFT<sup>35</sup> était la méthode prévue au protocole de l'essai KEYNOTE-002. Cette approche est fondée sur l'hypothèse d'un effet traitement identique que celui-ci soit administré en début d'essai ou après progression de la maladie. D'après les analyses conduites par l'industriel, cette hypothèse n'est pas vérifiée dans le cas de l'essai KEYNOTE-002, ce qui remet en cause le recours à cette méthode.

La méthode ICPW<sup>36, 37</sup> consiste à estimer l'effet traitement en utilisant une pondération par l'inverse de la probabilité de ne pas avoir de cross-over pour chaque intervalle de temps d'une durée fixée, la somme de ces intervalles représentant l'ensemble de la durée de suivi. La probabilité de ne pas être candidat au cross-over a été estimée à partir des caractéristiques des patients suivantes : statut ECOG (initial ainsi que son évolution), taille de la tumeur (initiale ainsi que son évolution) et la réponse au traitement. Les auteurs soulignent les limites de cette méthode que sont : i) l'existence éventuelle de facteurs de confusion non mesurés et n'ayant donc pas pu être pris en compte pour estimer la probabilité de cross-over et ii) le pourcentage important (60%) de données manquantes sur deux des cinq variables prises en compte dans l'estimation de cette probabilité (évolution de la taille de la tumeur et réponse au traitement).

Les auteurs rapportent les résultats des différentes méthodes d'ajustement en termes de HR (cf. Figure 13).

---

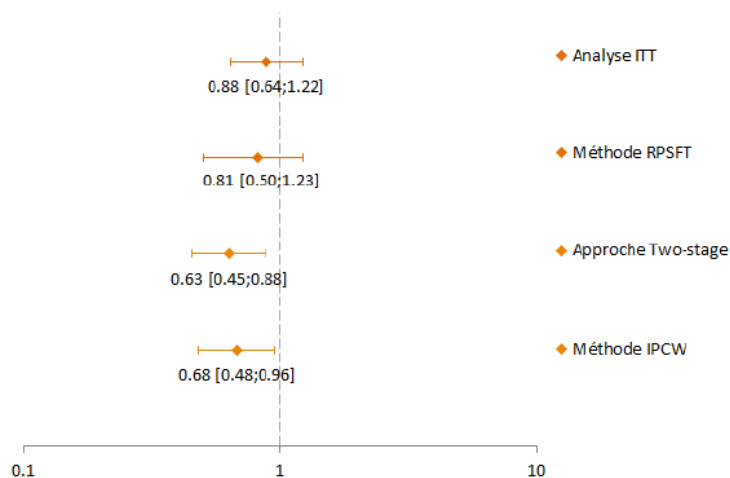
<sup>34</sup> Latimer N et al. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomised controlled trials—a simulation study. HEDS Discussion Paper. 2013 13/06

<sup>35</sup> Robins, J. M., and A. A. Tsiatis, 1991, Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time model: *Commun.statist.theory meth.*, v. 20, no. 8, p. 2609-2631

<sup>36</sup> Robins JM, Finkelstein DM. Correcting for noncompliance and dependent censoring in an AIDS Clinical Trial with inverse probability of censoring weighted (IPCW) log-rank tests: *Biometrics* 2000;56 (3): 779-788

<sup>37</sup> Cain LE, Cole SR. Inverse probability-of-censoring weights for the correction of time-varying noncompliance in the effect of randomized highly active antiretroviral therapy on incident AIDS or death: *Stat.Med.* 2009;28(12): 1725-173

**Figure 13.** Estimations des HRs (IC95%) de pembrolizumab 2mg/kg toutes les 3 semaines vs chimiothérapie, obtenues avec les différentes méthodes d'analyse



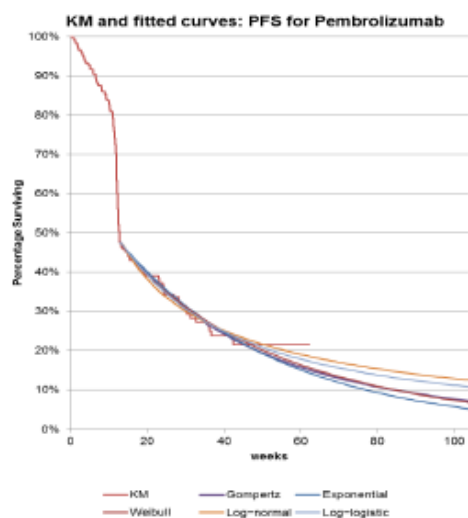
Les auteurs ont utilisé en analyse de référence l'approche *two-stage*. L'industriel justifie ce choix sur la base d'une analyse exploratoire de l'essai KEYNOTE-002 dont le résultat conduisait à rejeter l'hypothèse d'un effet traitement similaire chez les patients traités post-randomisation et ceux traités post-progression, ce qui remettait en cause l'utilisation de la méthode RPSFT. De plus, au vu des limites précédemment mentionnées pour la mise en œuvre de la méthode IPCW, le choix s'est porté sur la méthode *two-stage*. Les auteurs ont utilisé en analyse de sensibilité les résultats issus des deux autres méthodes afin de tester l'impact du choix de la méthode d'ajustement sur le résultat de l'analyse d'efficacité.

### *Extrapolation des données de survie sans progression et de survie globale*

#### Extrapolation des données de survie sans progression

La même approche est utilisée pour le bras pembrolizumab et pour le bras chimiothérapie. Les auteurs ont considéré deux périodes : jusqu'à la 13<sup>ème</sup> semaine et de la 13<sup>ème</sup> semaine à 20 ans :

- Jusqu'à la 13<sup>ème</sup> semaine, les auteurs ont utilisé la courbe de Kaplan-Meier de l'essai KEYNOTE-002.
- A partir de la 13<sup>ème</sup> semaine, le nombre de sujets à risque étant plus faible, l'irrégularité des courbes de Kaplan-Meier a conduit les auteurs à utiliser des distributions paramétriques estimées à partir des données de l'essai. Parmi les modèles paramétriques testés (loi exponentielle, loi de Weibull, loi Normale, loi log-logistique, loi log-normale, loi de Gompertz), la loi de Gompertz a été retenue du fait de son meilleur ajustement aux données selon les critères de sélection de modèle AIC et BIC (cf. Figure 14). Les auteurs ne rapportent pas avoir utilisé d'autres critères de sélection, en particulier, la cohérence des données extrapolées aux données disponibles dans la pathologie.

**Figure 14.** Modèles paramétriques testés pour la survie sans progression de pembrolizumab

### Extrapolation des données de survie globale

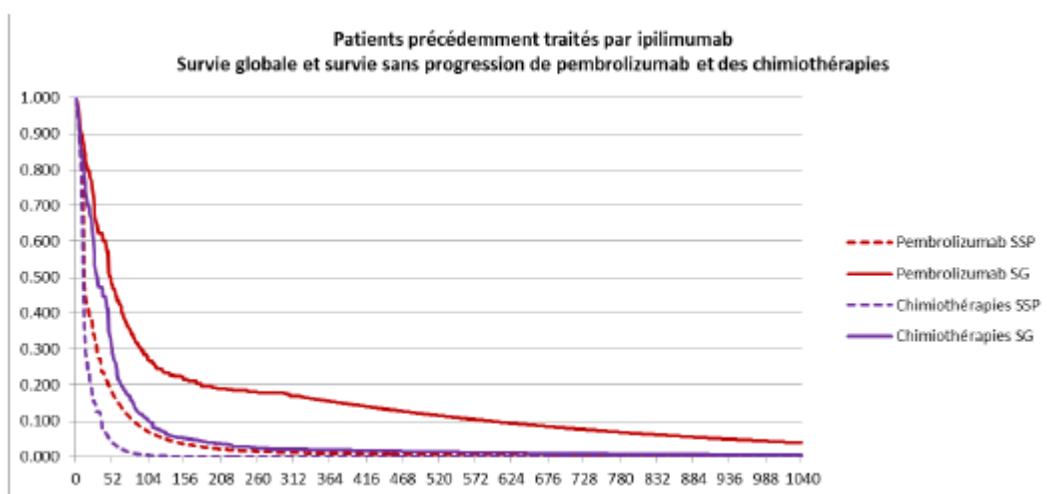
Les auteurs ont considéré trois périodes : jusqu'à la semaine 48 (environ 11mois), de la 48<sup>ème</sup> semaine à 6,2 ans puis de 6,2 ans à 20 ans.

Jusqu'à la 48<sup>ème</sup> semaine, les auteurs ont utilisé les estimations de Kaplan-Meier de l'essai KEY-NOTE-002 pour documenter la survie globale de pembrolizumab et de la chimiothérapie après ajustement sur le cross-over. Au-delà de la 48<sup>ème</sup> semaine, les auteurs n'utilisent plus les données de l'essai car le nombre de sujets restant à risque est jugé trop faible pour permettre une estimation suffisamment précise de la survie globale (moins de 10% des patients toujours vivants à la 48<sup>ème</sup> semaine).

De la 48<sup>ème</sup> semaine à 6,2 ans, les auteurs ont utilisé les données de l'étude de Schadendorf et al. sur la survie globale à long terme d'ipilimumab<sup>23</sup>. Compte tenu que pembrolizumab est une immunothérapie tout comme ipilimumab, l'extrapolation à long terme des données de survie globale de pembrolizumab est fondée sur l'hypothèse selon laquelle la survie à long terme est similaire pour ces deux traitements. La courbe de survie d'ipilimumab estimée dans l'étude de Schadendorf *et al.* pour l'ensemble des patients, qu'ils soient prétraités ou naïfs de traitement, été directement utilisée pour pembrolizumab. L'estimation des données de survie globale de la chimiothérapie a été faite en utilisant la courbe de survie globale estimée avec l'algorithme de Korn *et al.* comme décrit précédemment.

De 6,2 ans à 20 ans, comme pour la population de patients naïfs d'ipilimumab, les auteurs ont utilisé les données d'un registre américain publié par Balch *et al.*<sup>24</sup> pour les deux bras de traitement. Suite à la demande formulée en échange technique, l'industriel a fourni les courbes de survie extrapolées sur l'horizon temporel pour pembrolizumab et pour la chimiothérapie (Figure 15).

**Figure 15.** Courbes de survie utilisées dans le modèle pour les patients prétraités par ipilimumab



Les méthodes utilisées pour estimer et extrapoler les données de SSP et de SG chez les patients naïfs d'ipilimumab, sont résumées dans le Tableau 7.

**Tableau 7. Patients prétraités par ipilimumab : Résumé des méthodes utilisées pour estimer et extrapoler les données de survie**

Survie globale		
PERIODES	PEMBROLIZUMAB	CHIMIOThERAPIE
0-48 semaines (11 mois)	Courbe de KM du bras pembrolizumab de l'essai KEYNOTE-002	Courbe de KM obtenue par la méthode d'ajustement two-stage pour le bras chimiothérapie de l'essai KEYNOTE-002
48 semaines à 6,2 ans	Courbe de l'étude de Schadendorf et al. 2015 sur ipilimumab long terme	Courbe de survie « contrôle historique » estimée selon l'algorithme de Korn et al. en prenant en compte les facteurs pronostiques des patients de l'essai KEYNOTE-002
6,2 ans à 20 ans	Fonction de risque instantané après 6 ans de la courbe de survie des patients atteints d'un mélanome avancé du registre américain de Balch et al. 2001	
Survie sans progression		
PERIODES	PEMBROLIZUMAB	CHIMIOThERAPIE
0-13 semaines	Courbe de KM du bras pembrolizumab de l'essai KEYNOTE-002	Courbe de KM du bras chimiothérapie de l'essai KEYNOTE-002
13 semaines à 20 ans	Extrapolation des données de KEYNOTE-002 en utilisant un modèle de survie paramétrique (loi de Gompertz) ajusté au bras pembrolizumab de l'essai KEYNOTE-2	Extrapolation des données de KEYNOTE-002 en utilisant un modèle de survie paramétrique (loi de Gompertz) ajusté au bras chimiothérapie de l'essai KEYNOTE-2

**Abréviations.** KM : Kaplan-Meier

➤ **Estimation des probabilités de survenue d'événements indésirables**

Les événements indésirables pris en compte sont les événements graves, c'est-à-dire de grade 3 à 5<sup>38</sup> et survenant dans plus de 3% des cas pour au moins un des comparateurs. Une fois les types d'événements indésirables fréquents identifiés selon cette définition, le pourcentage total d'événements indésirables était calculé pour chaque traitement. Ce pourcentage a été appliqué de façon unique aux différents bras du modèle. Pour simplifier le modèle, il a été considéré que tous les événements indésirables survenaient à l'initiation du traitement, sauf en ce qui concernait les troubles endocriniens. Ceux-ci étant des troubles irréversibles nécessitant une prise en charge chronique, ils ont été comptabilisés tous les six mois jusqu'au décès du patient.

**Patients naïfs d'ipilimumab**

Pour pembrolizumab et ipilimumab, les données de tolérance proviennent de l'essai KEY-NOTE-006.

Pour les autres traitements comparés, les fréquences des événements indésirables ont été obtenues des essais cliniques les plus récents identifiés dans la littérature.

La liste des événements pris en compte et la source de données sont rapportées dans le Tableau 8.

**Tableau 8.** Liste des événements indésirables et leur fréquence, inclus dans l'analyse des patients naïfs d'ipilimumab

Evènements secondaires	PEM	IPI	DABRA	VEMU	DTIC	NIVO	NIVO + IPI	TRAM + DABRA
Anémie	0.4%	0.4%	NR	NR	5.3%	NR	NR	NR
Colite	1.6%	6.3%	NR	NR	0%	0.6%	17%	NR
Diarrhée (exclus. colite)	1.8%	3.1%	NR	<1%	1.8%	2.2%	11%	<1%
Troubles endocriniens	0.9%	2.3%	NR	NR	0%	NR	NR	NR
Fatigue	0.2%	1.2%	1%	2%	4.7%	1.3%	5%	2%
Source	KN-006 [19]	KN-006 [19]	Hauschild, 2012 [54]	Chapman, 2011 [10]	KN-002 [Note d'intérêt Thérapeutique]	Larkin 2015 [52]	Postow, 2015 [55]	Long, 2015 [56]

PEM : Pembrolizumab ; IPI : Ipilimumab ; DABRA : Dabrafénib ; VEMU : Vémurafénib ; DTIC : Dacarbazine ; NIVO : Nivolumab ; TRAM : Tramétinib ; NR : Non reporté

Source : Rapport technique fourni par l'industriel

<sup>38</sup> **Grade 3** : événement sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne. **Grade 4** : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence. **Grade 5** : Décès lié à l'EI



**Patients préalablement traités par ipilimumab**

Les données de tolérance proviennent de l'essai KEYNOTE-002 pour pembrolizumab et la chimiothérapie.

La liste des événements pris en compte et la source de données sont rapportées dans le tableau 9.

**Tableau 9.** Liste des événements indésirables et leur fréquence, inclus dans l'analyse des patients naïfs prétraités par ipilimumab

Effets indésirables	Pembrolizumab	Chimiothérapies
Anémie	0,6%	5,3%
Colite	0,0%	0,0%
Diarrhées (excl. colite)	0,0%	1,8%
Dyspnée	NR	NR
Trouble endocrinien	0,6%	0,0%
Fatigue	1,1%	4,7%
Leucopénie	0,0%	3,5%
Neutropénie	0,0%	3,5%
Source	KEYNOTE 002	

**Abréviation.** NR : non rapporté, Source : Rapport technique fourni par l'industriel

**3.2 Analyse critique concernant la modélisation**

► **La structure du modèle**

**Type de modèle**

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

**Description des états du modèle**

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

**Principales hypothèses simplificatrices**

Concernant la structure du modèle, l'hypothèse faite par les auteurs de ne pas modéliser des séquences de traitement semble acceptable compte tenu de l'absence de données pour documenter un tel modèle. Par contre, la formulation de cette hypothèse n'est pas cohérente avec la modélisation des coûts des traitements en post-progression.

Concernant la durée de traitement de pembrolizumab, celle-ci n'est pas conforme au RCP qui indique une durée de traitement jusqu'à progression de la maladie (ou toxicité inacceptable). L'hypothèse sur la durée de traitement retenue en analyse de référence est fondée sur des données extrapolées à partir des modèles paramétriques ajustés aux données de

l'essai KEYNOTE-006. Compte tenu de l'absence de données de pratique clinique ou d'un avis d'experts recueilli selon une méthodologie acceptable, cette hypothèse repose sur un niveau de preuve faible. L'industriel a testé en analyse de sensibilité complémentaire l'hypothèse d'administration du traitement jusqu'à progression de la maladie pour évaluer l'impact de cette hypothèse structurelle sur le résultat et l'hypothèse d'un arrêt de traitement à 2 ans.

Concernant les événements indésirables, l'hypothèse d'un pourcentage de survenue d'événements correspondant au pourcentage d'événements observés dans les essais sans que soit prise en compte la durée du suivi de ces essais, pose question compte tenu que i) les essais n'ayant pas tous le même suivi, le pourcentage d'EI est attendu être d'autant plus élevé que la période de suivi est longue et ii) cette méthode ne tient pas compte de la durée du traitement qui, dans le modèle est plus longue que dans l'essai. Ce choix peut conduire à sous-estimer l'impact des événements indésirables sur le résultat. L'argument de l'industriel selon lequel il n'était pas possible de calculer un taux par cycle(s) parce que les événements ne survenaient pas de façon continue dans le temps, ne répond pas à la question de l'absence de la prise en compte de la durée des essais et de la durée du traitement dans le modèle pour le calcul des pourcentages d'événements de chaque traitement.

### **La durée des cycles**

La durée des cycles est justifiée et correspond aux durées utilisées des modèles comparables.

### **La population simulée**

La population simulée est une cohorte fictive constituée de patients moyens des essais KEYNOTE-006 pour les patients naïfs d'ipilimumab et KEYNOTE-002 pour les patients pré-traités

La représentativité des patients des essais par rapport à la population à traiter en France est évaluée en comparant les caractéristiques des patients des essais et de l'étude AMEL. Cependant, la représentativité des patients de l'étude AMEL par rapport à la population de patients à traiter en France n'est pas assurée compte tenu i) de l'absence d'information sur la méthodologie mise en place pour assurer la représentativité des médecins recrutés et ii) du peu d'éléments rapportés sur les caractéristiques des médecins participants (décrits uniquement en termes de lieu d'exercice par rapport aux médecins recrutés et de situation géographique). Néanmoins, l'étude AMEL ayant inclus 271 patients, donc une proportion non négligeable de la population cible en France (environ 3 000 patients), les résultats sont intéressants à considérer malgré la faiblesse méthodologique de l'étude. La comparaison des échantillons de patients a montré qu'ils étaient comparables en termes d'âge et de sexe mais que les patients des essais avaient un meilleur état général (mesuré par le score ECOG) que les patients de l'étude AMEL. L'industriel ne discute pas l'impact potentiel de cette différence sur les résultats. Il est rapporté une survie à un an avec ipilimumab comparable entre l'étude et l'essai.

Au total, au vu d'une part de ces éléments et, d'autre part, des critères de sélection et des caractéristiques des patients finalement inclus dans les essais, la transposabilité des données des essais à la population cible en France est jugée acceptable.

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

Les sources ayant permis d'estimer les probabilités du modèle sont claires et précisées par les auteurs.

### **Patients naïfs d'ipilimumab**

Dans cette population de patients, les données de survie permettant d'établir la répartition des patients dans les trois états du modèle ont été estimées à partir de l'essai de phase III KEYNOTE-006 vs ipilimumab et d'une méta-analyse réalisée à partir d'un réseau d'essais intégrant les comparateurs dont les études ont été identifiées sur la base d'une revue systématique de la littérature.

Concernant la revue systématique de la littérature, celle-ci a été réalisée selon une méthode conventionnelle et a été bien menée. Les seules critiques portent sur :

- l'absence de recherche dans les actes de congrès et dans les registres des essais ;
- l'absence d'information sur la qualité du suivi et la durée des essais (certains ayant été arrêtés à l'issue de l'analyse intermédiaire).
- l'absence de discussion sur l'estimation des variances des paramètres de survie des jeux de données créés à partir des courbes de Kaplan-Meier en l'absence des nombres de sujets à risques. En effet, la méthode utilisée pour l'extraction des données de survie, repose sur la lecture des courbes de Kaplan Meier permettant de recalculer les paramètres d'intérêt. Cette méthode est imprécise car elle dépend de la qualité des courbes. L'estimation des variances pose problème en l'absence de la connaissance du nombre de patients à risque et du nombre total d'événements. Ce point n'est pas discuté par les auteurs.

Concernant la méta-analyse, les différentes approches utilisées (modèle d'estimation à partir des HR des essais sous l'hypothèse des risques proportionnels et modèle d'estimation de HR non constant à partir des courbes de Kaplan-Meier) sont adéquates et clairement présentées. Le choix de l'industriel de retenir les résultats obtenus par la seconde méthode pour tous les réseaux compte tenu de l'inapplicabilité de la 1<sup>ère</sup> méthode pour un des trois réseaux (hypothèse des risques proportionnels non vérifiée) permet d'utiliser une méthodologie homogène pour toutes les estimations. Le choix d'un modèle à effets fixes est justifié compte tenu que les comparaisons directes du réseau sont faites à partir d'un seul essai dans la majorité des cas. Les informations rapportées sont toutefois insuffisantes concernant les méthodes d'ajustement sur le cross-over dans les différents essais et la méthode de méta-régression utilisée pour produire les estimations par ligne de traitement. En ce qui concerne les réseaux, le nombre d'essais les constituant sont faibles. Les estimations des HR proviennent toutes de comparaisons indirectes à l'exception de la comparaison vs ipilimumab mais qui est issue du seul essai KEYNOTE-006. La fiabilité des résultats est donc limitée, notamment pour le réseau des patients BRAF muté en 1<sup>re</sup> ligne dont la géométrie rend les comparaisons de pembrolizumab vs anti-BRAF peu fiables. En ce qui concerne les hypothèses posées pour réaliser la méta-analyse, la plupart semblent acceptables au vu des données disponibles, à savoir :

- l'absence d'interaction du statut mutationnel BRAF avec l'effet traitement en termes de SG et de SSP pour tous les traitements qui ne sont pas des thérapies anti-BRAF (pembrolizumab, nivolumab, seul et en association à ipilimumab, ipilimumab et la chimiothérapie) ;
- l'équivalence d'efficacité des doses d'ipilimumab de 3 et 10 mg/kg;
- l'équivalence d'efficacité de nivolumab en 2<sup>ème</sup> ligne et en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement ;
- l'équivalence d'efficacité de la dacarbazine et de la glycoprotéine 100 (gp100);

mais deux hypothèses posent question :

- l'équivalence d'effet de pembrolizumab à la posologie de 2mg/kg toutes les 3 semaines et de 10 mg/kg toutes les 3 semaines ;
- la validité de la relation de Flaherty et al. pour calculer le HR de SG de nivolumab vs ipilimumab à partir de son HR de SSP.

Concernant l'hypothèse d'équivalence des doses de pembrolizumab, l'argument des auteurs pour la soutenir repose sur les résultats des essais de phase I/II (KEYNOTE-001) et de phase II (KEYNOTE-002). Dans l'essai de phase I/II KEYNOTE-001, l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'activité anti-tumorale du pembrolizumab à différents schémas posologiques (10 et 2 mg/kg toutes les 3 semaines). La survie sans progression et la survie globale étaient des critères secondaires. Cet essai comportait plusieurs cohortes dont une cohorte de 173 patients réfractaires à l'ipilimumab et une cohorte de 103 patients naïfs d'ipilimumab. Les résultats dans ces deux cohortes semblent indiquer l'absence de différence en termes d'efficacité ou de tolérance. Dans l'essai de phase II KEYNOTE-002 incluant des patients prétraités par ipilimumab, les deux mêmes schémas posologiques étaient testés et comparés à la chimiothérapie : 10 et 2 mg/kg toutes les 3 semaines. Les résultats ne montraient pas de différences en termes de survie sans progression et de survie globale entre ces deux schémas posologiques. Cependant, il ne s'agissait pour aucun de ces deux essais, ni d'une étude d'équivalence de dose ni d'une étude de non-infériorité. Il n'est donc pas possible de conclure de manière robuste à l'équivalence de doses selon les schémas posologiques pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines vs 10 mg/kg toutes les 3 semaines. Néanmoins, cette hypothèse, validée par le CHMP, semble acceptable au vu des données disponibles.

Concernant l'hypothèse posée pour le calcul de la SG de nivolumab, celle-ci pose question compte tenu que la validité de la relation de Flaherty entre les HR de SSP et de SG de nivolumab vs ipilimumab n'est pas établie pour les raisons suivantes :

- la relation linéaire de Flaherty entre les HR de SSP et de SG a été montrée pour des HR de traitements systémiques vs dacarbazine. Dans cette étude n'étaient pas inclus les derniers essais disponibles dans la pathologie, à savoir les essais sur les anti-PD1. Aucun élément ne permet de croire que la relation établie pour des HR vs dacarbazine s'applique à des HR de nivolumab vs ipilimumab.
- l'objectif de l'étude de Flaherty était d'étudier si, dans ces essais, la SSP était un critère de substitution de la SG. Cette étude ne visait pas à fournir une méthode de prédiction de la SG à partir de la SSP. Une telle démonstration nécessite de suivre de suivre une démarche méthodologique précise<sup>39</sup> qui n'était pas l'objet de l'étude de Flaherty et al.

En conclusion, la revue de littérature et la méta-analyse sont de bonne qualité méthodologique mais la fiabilité des résultats de la méta-analyse est limitée :

- en ce qui concerne les HR de SG : compte tenu de la réserve sur l'hypothèse posée pour calculer la SG de nivolumab vs ipilimumab, il était attendu une démonstration de la généralisation de la relation de Flaherty et al. à d'autres comparaisons que celles vs dacarbazine ;
- globalement, par le petit nombre d'essais disponibles pour estimer les HR.

L'industriel n'a pas jugé valide la relation utilisée par les auteurs de la méta-analyse pour estimer la SG de nivolumab. Son hypothèse a été de considérer que la SG de nivolumab, seul et en association à ipilimumab, était similaire à celle de pembrolizumab. Cette hypothèse a été traduite, dans le modèle, par l'utilisation de la courbe de SG de pembrolizumab pour les bras nivolumab et nivolumab en association à ipilimumab. Pour les autres comparateurs, à savoir, les thérapies ciblées et la chimiothérapie, l'industriel a utilisé les HR de SG issus de de la méta-analyse. Ce choix soulève un problème majeur compte

<sup>39</sup> Buyse M, Molenberghs G, Paoletti X, Oba K, Alonso A, Van der Elst W, Burzykowski T. [Statistical evaluation of surrogate endpoints with examples from cancer clinical trials](#). Biom J. 2015 Feb 12.

tenu de l'incohérence entre les méthodes employées pour estimer les HR vs pembrolizumab des différents traitements intégrés dans le modèle. En effet, l'hypothèse sur la SG de nivolumab était nécessaire non seulement pour estimer le HR de SG de nivolumab vs pembrolizumab mais également pour estimer les HR de SG vs pembrolizumab de tous les traitements en dehors d'ipilimumab. En effet, dans les trois réseaux de la méta-analyse, l'essai reliant pembrolizumab à tous les autres traitements est celui comparant nivolumab vs ipilimumab et pour lequel seules des données de SSP sont disponibles :

- chez les patients BRAF non muté, la comparaison entre la chimiothérapie et ipilimumab se fait de façon indirecte par l'intermédiaire de l'essai nivolumab vs ipilimumab ;
- chez les patients BRAF muté, la comparaison vs ipilimumab des anti-BRAF ± anti-MEK et de la chimiothérapie est possible uniquement par l'intermédiaire de l'essai nivolumab vs ipilimumab.
- chez les patients en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, même si un essai additionnel par rapport aux deux autres réseaux permet d'obtenir une comparaison directe chimiothérapie et ipilimumab, l'essai nivolumab vs ipilimumab (et donc l'hypothèse faite sur la SG de nivolumab) contribue également à l'estimation du réseau global utilisée dans le modèle.

L'estimation des HR de SG des thérapies ciblées et de la dacarbazine repose donc sur une hypothèse de SG de nivolumab (la validité de la relation de Flaherty et al.) qui est rejetée ultérieurement pour estimer les données de SG de nivolumab lui-même.

Au niveau méthodologique, l'hypothèse d'une SG similaire entre pembrolizumab et nivolumab (se traduisant par un HR vs ipilimumab identique et égal à celui de l'essai KEYNOTE-006) est acceptable à condition que cette hypothèse soit intégrée dans la méta-analyse pour tous les traitements. En effet, même si l'estimation des effets traitements relatifs en termes de SG des anti-PD1 posait problème compte tenu de l'insuffisance des données disponibles, cette difficulté n'excluait pas la possibilité de recourir à des options méthodologiquement acceptables qui auraient pu être testées en analyse de sensibilité en scénario pour connaître leur impact sur le résultat. Ces options consistaient, par exemple, à utiliser dans le modèle médico-économique uniquement les HR vs pembrolizumab issus de la méta-analyse en réseau pour tous les comparateurs sous réserve des modifications suivantes dans la méta-analyse :

- soit utiliser la relation permettant d'extrapoler la SG de pembrolizumab à partir de sa SSP après avoir re-démontré et mise à jour cette relation en intégrant les essais disponibles sur les nouveaux traitements par immunothérapie ;
- soit faire l'hypothèse, comme proposée par l'industriel, d'une SG identique de pembrolizumab et nivolumab (seul ou en association) mais en utilisant le HR de pembrolizumab vs ipilimumab comme proxy du HR de nivolumab (seul ou en association) vs ipilimumab dans la méta-analyse et non pas le HR calculé via la relation de Flaherty.

Quelle que soit l'option méthodologique retenue, il était attendu que les mêmes hypothèses soient posées pour l'estimation des HR vs pembrolizumab de tous les traitements intégrés dans le modèle.

Par ailleurs, l'hypothèse d'une SG similaire de pembrolizumab et de nivolumab en association est peu étayée et paraît particulièrement forte. Par exemple, les résultats de la méta-analyse montrent une HR de pembrolizumab vs nivolumab-ipilimumab égal à 1,22 [0,84-1,78], donc une tendance à une meilleure survie globale de l'association vs pembrolizumab.



Concernant la SSP, l'industriel a utilisé les HR de la méta-analyse pour tous les traitements. La SG et la SSP de nivolumab n'ont donc pas été estimées à partir des mêmes sources de données. La méthode employée revient à considérer le HR de SG de pembrolizumab vs ipilimumab de l'essai KEYNOTE-006 pour la SG et le HR de SSP de nivolumab vs ipilimumab pour la SSP. L'impact de ce choix sur le résultat n'est pas discuté par l'industriel.

#### Concernant l'extrapolation des données de survie globale

Au-delà de 13,8 mois, qui correspond au suivi médian chez les patients naïfs de traitement de l'essai KEYNOTE-006, l'industriel a extrapolé les données de survie globale et de survie sans progression sur tout l'horizon temporel.

Pour la survie globale, l'industriel a considéré deux périodes. Sur le moyen terme, c'est-à-dire entre 13,8 mois et 6 ans, il a extrapolé les données d'ipilimumab en utilisant la courbe de survie globale des patients de l'étude de Schadendorf et al. puis il a appliqué à cette courbe l'effet traitement estimé soit dans l'essai KEYNOTE-006 (pour pembrolizumab), soit dans la méta-analyse (pour les anti-BRAF et la chimiothérapie). Pour nivolumab et nivolumab associé à ipilimumab, la courbe de pembrolizumab est appliquée sur tout l'horizon temporel. L'industriel fait donc trois hypothèses : 1) le profil des données de survie associées à ipilimumab de l'étude de Schadendorf est transposable à la population d'analyse, 2) les effets traitements estimés dans les essais (dont les suivis médians rapportés se situent entre 4,9 et 27,8 mois) sont extrapolables sur 6 ans et 3) que l'effet en termes de SG de nivolumab (associé ou non à ipilimumab) soit le même que celui de pembrolizumab sur tout l'horizon temporel. L'industriel ne pose pas explicitement ces trois hypothèses et ne les discute pas. La publication de Schadendorf et al. incluait 12 études disponibles sur ipilimumab, soit 1 861 patients pour lesquels les données de survie globale avaient été mises à jour après 2008. Au total, 1 257 prétraités et 604 patients naïfs de traitement avaient reçu ipilimumab dans les 12 études identifiées. Les auteurs ont utilisé la courbe des données poolées de l'ensemble des patients compte tenu de la faible différence entre les courbes de survie des deux sous-groupes. Les auteurs ne discutent pas la transposabilité de ces données à la population d'analyse. Cependant, en l'absence d'autres données à moyen terme, cette hypothèse est acceptable. La 2<sup>ème</sup> hypothèse d'un effet traitement calculé à partir des données d'essais à court terme qui se maintiendrait sur tout l'horizon temporel est une hypothèse forte qui n'est pas discutée par les auteurs et qui n'est pas testée en analyse de sensibilité. L'incertitude sur le maintien de l'effet traitement n'est pas explorée et son impact sur le résultat n'est pas connu.

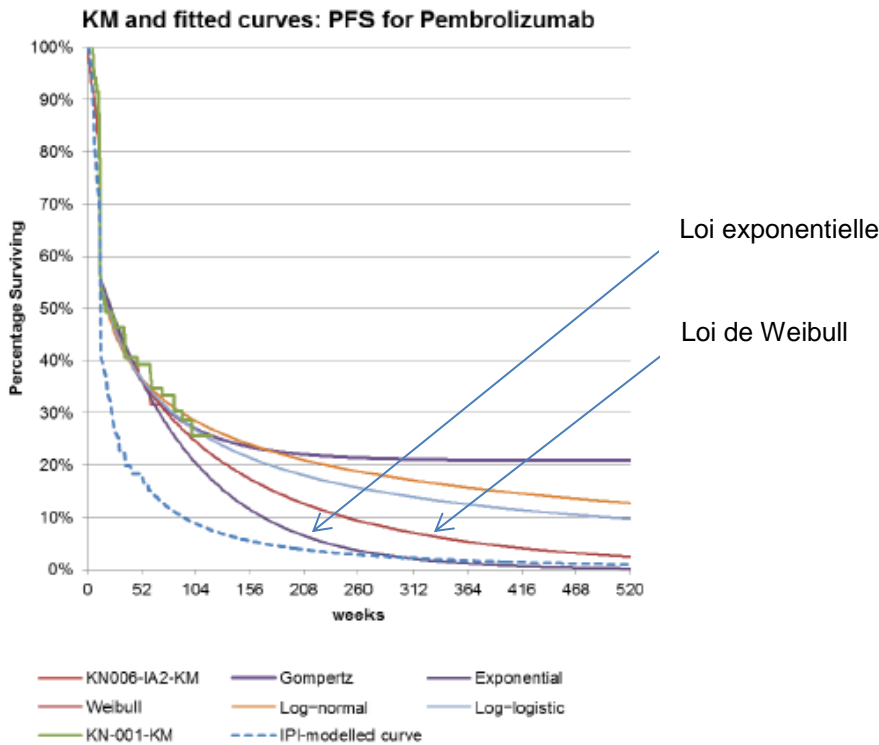
A long terme, c'est à dire entre 6,2 ans et 20 ans, les auteurs ont utilisé, pour tous les traitements, les données d'un registre américain publié en 2001<sup>24</sup>. Plus précisément, ils ont utilisé la fonction de risque de la loi de Weibull ajustée aux données du registre dont les paramètres avaient été estimés précédemment dans un rapport du NICE. En dépit de la demande formulée en échange technique, l'industriel n'a pas explicité la méthode d'estimation et de sélection de ce modèle paramétrique. Seules les estimations des paramètres du dossier du NICE sont rapportées. La fonction de risque instantanée de la courbe de survie à partir de la 6<sup>ème</sup> année a donc été appliquée aux données de chaque traitement, ce qui signifie que seule la forme de la courbe après 6 ans a été utilisée pour l'extrapolation des données. La transposabilité des données du registre américain de 2001 n'est pas assurée compte tenu notamment de l'ancienneté des traitements des patients de ce registre qui n'ont donc pas pu bénéficier des nouveaux traitements améliorant la survie globale. Des données plus récentes de ce même registre, publiées en 2009 par la même équipe étaient disponibles et leur utilisation aurait contribué à réduire l'incertitude sur les données de SG à long terme. Cependant, d'après l'industriel, la forme de la courbe en plateau après 6 ans dans le registre

est cohérente avec ce qui est constaté en pratique courante par les cliniciens à savoir que lorsqu'un patient survit sur le long terme, sa mortalité se rapproche de la mortalité de la population générale. D'après l'industriel, la forme de la courbe de Balch correspondrait donc à ce qui est constaté en vie réelle.

Concernant l'extrapolation des données de survie sans progression

L'extrapolation des données de survie sans progression a également été faite à partir de 13,8 mois. L'industriel a utilisé sur tout l'horizon temporel les modèles paramétriques de survie ajustés aux données de l'essai KEYNOTE-006 pour pembrolizumab et ipilimumab. Le modèle sélectionné pour pembrolizumab, la loi de Weibull, semble au vu des graphiques rapportés ne pas être un choix conservateur à moyen terme. Pour pembrolizumab, il a été considéré que la courbe de survie sans progression de pembrolizumab devait être proche de celle d'ipilimumab à la fin de la 5<sup>ème</sup> année (260 semaines) et la rejoindre vers 10 ans. Au vu de ces critères, la loi exponentielle semblait plus pertinente que la loi de Weibull pourtant retenue. L'analyse de sensibilité en scénario réalisée suite à l'échange technique confirme que le choix de la loi de Weibull n'est pas conservateur : avec l'utilisation de la loi exponentielle, le RDCR de pembrolizumab vs ipilimumab est augmenté de 5% chez les patients en 1<sup>ère</sup> ligne et de 10% chez les patients en 2<sup>ème</sup> ligne.

**Figure 16.** Modèles paramétriques testés pour modéliser les données de SSP de pembrolizumab (le modèle retenu pour ipilimumab est en traits pointillés bleus)



Pour les autres comparateurs, c'est-à-dire les thérapies ciblées, la chimiothérapie et nivolumab, seul et en association à ipilimumab, l'industriel applique le HR de SSP estimé dans la méta-analyse. Il est donc fait l'hypothèse du maintien entre 13,8 mois et 20 ans des effets traitements observés dans les essais. Cette hypothèse n'est pas testée en analyse de sensibilité.

A la suite de l'échange technique, l'industriel a communiqué les pourcentages de patients dans les trois états du modèle pour chaque sous-populations (Tableau 10, Tableau 11 et Tableau 12). A la lecture des Tableau 10 et 11 concernant les patients en 1<sup>ère</sup> ligne, BRAF muté et non muté, on note qu'à 3 ans tous les patients pris en charge avec des thérapies ciblées c'est-à-dire des anti-BRAF ± anti-MEK (dabrafenib, vemurafenib ou l'association dabrafenib-trametinib) ou par chimiothérapie sont décédés alors que dans le bras ipilimumab 30% des patients sont encore vivants. Dans les bras pembrolizumab, nivolumab et nivolumab en association 41% des patients sont vivants à 3 ans. Ces résultats ne sont pas cohérents avec l'état des connaissances et ne sont pas interprétés par l'industriel. D'une part, les thérapies ciblées sont effectivement les traitements de référence pour les patients BRAF muté en 1<sup>ère</sup> ligne et aucune donnée dans la littérature ne montre une telle différence de survie globale entre les thérapies ciblées et les immunothérapies qu'il s'agisse d'ipilimumab ou des anti-PD1. D'autre part, d'une façon générale, une survie maximale de 3 ans pour une cohorte de patients, même pour des patients n'ayant pas bénéficié des nouveaux traitements, ne correspond pas aux données dans la pathologie. Les données de vie réelle disponibles par stade de mélanome sont celles des registres américains, en particulier le registre publié par Balch et al. qu'utilise par ailleurs l'industriel pour extrapoler les données de SG sur 20 ans. La dernière publication de 2009 des résultats de ce registre<sup>13</sup> montrent un taux de survie globale des 7 972 patients diagnostiqués avec un mélanome de stade IV se situant, suivant la localisation métastatique, entre 14% et 34% environ à 3 ans et entre 8% et 20% environ à 10 ans. La dernière publication d'avril 2015 du National Cancer Institute<sup>40</sup> qui intègre les données de suivi jusqu'en 2012 fait état d'un taux de survie à 5 ans de 16,6 % pour les formes métastatiques de mélanome.

**Tableau 10.** Proportions de patients dans les 3 états du modèle : patients BRAF muté en 1<sup>ère</sup> ligne

Année	Pembrolizumab			Ipilimumab			Dabrafenib			Vemurafenib		
	PFS	PPS	Décès	PFS	PPS	Décès	PFS	PPS	Décès	PFS	PPS	Décès
1	42%	28%	30%	18%	41%	40%	11%	46%	43%	3%	52%	46%
2	29%	21%	50%	10%	28%	62%	0%	4%	96%	0%	3%	97%
3	20%	21%	59%	6%	23%	70%	0%	0%	100%	0%	0%	100%
4	14%	23%	63%	4%	22%	74%	0%	0%	100%	0%	0%	100%
5	10%	26%	64%	3%	22%	75%	0%	0%	100%	0%	0%	100%
10	2%	21%	77%	1%	15%	84%	0%	0%	100%	0%	0%	100%
15	0%	13%	86%	0%	9%	91%	0%	0%	100%	0%	0%	100%
20	0%	8%	92%	0%	5%	95%	0%	0%	100%	0%	0%	100%
30	0%	1%	99%	0%	1%	99%	0%	0%	100%	0%	0%	100%

Année	Nivolumab			Nivolumab + Ipi			Dabrafenib+Trametinib		
	PFS	PPS	Décès	PFS	PPS	Décès	PFS	PPS	Décès
1	38%	33%	30%	48%	22%	30%	8%	59%	33%
2	28%	22%	50%	34%	16%	50%	0%	7%	93%
3	19%	22%	59%	23%	18%	59%	0%	0%	100%
4	13%	24%	63%	16%	21%	63%	0%	0%	100%
5	9%	26%	64%	11%	24%	64%	0%	0%	100%
10	2%	21%	77%	2%	21%	77%	0%	0%	100%
15	0%	13%	86%	0%	13%	86%	0%	0%	100%
20	0%	8%	92%	0%	8%	92%	0%	0%	100%
30	0%	1%	99%	0%	1%	99%	0%	0%	100%

**Notes.** en bleu : pourcentages de décès des anti-PD1, en vert : pourcentages de décès d'ipilimumab, en rouge : pourcentages de décès des thérapies ciblées, Source : Rapport technique fourni par l'industriel

<sup>40</sup> Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2012/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/), based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015



**Tableau 11.** Proportions de patients dans les 3 états du modèle : patients BRAF non muté en 1<sup>ère</sup> ligne

Année	Pembrolizumab			Ipilimumab			DTIC/Dacarbazine		
	PFS	PPS	Décès	PFS	PPS	Décès	PFS	PPS	Décès
1	42%	28%	30%	18%	41%	40%	3%	37%	60%
2	29%	21%	50%	10%	28%	62%	0%	5%	95%
3	20%	21%	59%	6%	23%	70%	0%	0%	100%
4	14%	23%	63%	4%	22%	74%	0%	0%	100%
5	10%	26%	64%	3%	22%	75%	0%	0%	100%
10	2%	21%	77%	1%	15%	84%	0%	0%	100%
15	0%	13%	86%	0%	9%	91%	0%	0%	100%
20	0%	8%	92%	0%	5%	95%	0%	0%	100%
30	0%	1%	99%	0%	1%	99%	0%	0%	100%

Année	Nivolumab			Nivolumab + Ipi		
	PFS	PPS	Décès	PFS	PPS	Décès
1	38%	32%	30%	49%	22%	30%
2	28%	22%	50%	35%	16%	50%
3	19%	22%	59%	23%	17%	59%
4	13%	23%	63%	16%	21%	63%
5	9%	26%	64%	11%	24%	64%
10	2%	16%	82%	3%	16%	82%
15	1%	10%	89%	1%	10%	89%
20	0%	6%	94%	0%	6%	94%
30	0%	1%	99%	0%	1%	99%

Le Tableau 12 montre les résultats du modèle chez les patients en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement après un anti-BRAF. On constate que la survie globale des patients en 2<sup>ème</sup> ligne traités par une chimiothérapie est meilleure que celle des patients de 1<sup>ère</sup> ligne traités par chimiothérapie (et anti-BRAF). Ce résultat du modèle ne correspond pas à l'état des connaissances sur la survie des patients, qui est attendue être meilleure en 1<sup>ère</sup> ligne qu'en 2<sup>ème</sup> ligne.

**Tableau 12.** Proportions de patients dans les 3 états du modèle : patients BRAF muté en 2<sup>ème</sup> ligne

Année	Pembrolizumab			Ipilimumab			DTIC/Dacarbazine		
	PFS	PPS	Décès	PFS	PPS	Décès	PFS	PPS	Décès
1	26%	38%	36%	15%	43%	42%	4%	37%	59%
2	16%	25%	59%	8%	26%	66%	0%	12%	88%
3	11%	22%	67%	5%	21%	74%	0%	6%	94%
4	8%	21%	71%	4%	19%	77%	0%	3%	97%
5	6%	22%	72%	3%	19%	78%	0%	3%	97%
10	2%	16%	82%	1%	13%	86%	0%	1%	99%
15	1%	10%	89%	1%	8%	92%	0%	0%	100%
20	0%	6%	94%	0%	4%	95%	0%	0%	100%
30	0%	1%	99%	0%	1%	99%	0%	0%	100%

Année	Nivolumab			Nivolumab + Ipi		
	PFS	PPS	Décès	PFS	PPS	Décès
1	25%	39%	36%	34%	30%	36%
2	17%	24%	59%	20%	20%	59%
3	12%	21%	67%	14%	18%	67%
4	9%	20%	71%	10%	19%	71%
5	7%	21%	72%	8%	20%	72%
10	2%	21%	77%	2%	21%	77%
15	0%	13%	86%	0%	13%	86%
20	0%	8%	92%	0%	8%	92%
30	0%	1%	99%	0%	1%	99%

Les résultats en termes de survie globale (taux de survie nul à 3 ans pour les thérapies ciblées et la chimiothérapie, survie de la chimiothérapie plus favorable en 2<sup>ème</sup> ligne qu'en 1<sup>ère</sup> ligne) témoignent de la mauvaise calibration du modèle pour la sous-population des patients naïfs d'ipilimumab. Cette mauvaise calibration est vraisemblablement liée aux incohérences dans les méthodes d'estimation de la survie globale associée aux différents traitements du modèle.

En conclusion, compte tenu :

- du choix méthodologiquement non valide pour estimer les courbes de survie globale des traitements, autres que pembrolizumab et ipilimumab, dans le modèle,
- de l'absence d'analyse de sensibilité en scénario permettant d'explorer l'incertitude associée à ce choix,
- de la non-calibration du modèle en termes de résultats de SG ;

**Les résultats du modèle en termes de survie globale vs pembrolizumab des comparateurs autres qu'ipilimumab chez les patients naïfs d'ipilimumab ne peuvent pas être retenus.**

### Patients prétraités par ipilimumab

L'essai KEYNOTE-002 utilisé pour renseigner les données cliniques de cette population de patients traités soit par ipilimumab soit par chimiothérapie est un essai de phase II, aucun essai de phase III n'étant disponible. Les estimations de l'effet traitement en termes de survie globale à partir de cet essai sont limitées d'une part, par le caractère immature des données et d'autre part, par le pourcentage élevé (48%) de cross-over. Une méthode

d'ajustement, la méthode RPSFT, était prévue au protocole. Les auteurs ont considéré deux autres approches, la méthode *two-stage* et la méthode IPCW et ont discuté la pertinence de l'utilisation de chaque méthode. Au vu des éléments transmis, le choix d'utiliser la méthode *two-stage* pour l'ajustement des données de survie globale semble justifié.

Les hypothèses posées pour la modélisation des données de survie sont les suivantes :

- les résultats de l'essai KEYNOTE-002, qui concernent des patients réfractaires à ipilimumab, sont extrapolables à l'ensemble des patients prétraités par ipilimumab ;
- les différentes chimiothérapies ont un effet similaire.

Au vu des arguments des auteurs, ces hypothèses semblent acceptables.

Concernant l'extrapolation des données de survie, pour les courbes de survie sans progression, les auteurs ont extrapolé les données de l'essai jusqu'à 20 ans en utilisant une fonction paramétrique de survie. Les auteurs ont choisi la loi de Gompertz sur les critères de sélection de modèle AIC et BIC mais ne rapportent pas avoir examiné la vraisemblance des données extrapolées à moyen et long terme au vu des connaissances sur la pathologie et les traitements.

Concernant l'extrapolation des données de survie globale à moyen terme, c'est-à-dire entre la 48<sup>ème</sup> semaine (environ 11 mois) et 6,2 ans, les auteurs ont construit des courbes de survie globale à partir de cohortes de patients issues d'études différentes : la courbe de l'étude de Schadendorf et al sur ipilimumab pour pembrolizumab et la courbe obtenue avec l'algorithme de Korn et al. pour la chimiothérapie. Les auteurs ne rapportent pas quelles étaient les différentes possibilités de modélisation et n'explicitent pas leur choix :

- Pour pembrolizumab, les auteurs ont fait l'hypothèse que la survie globale de pembrolizumab dans cette population (c'est-à-dire après un traitement par ipilimumab), était la même que la survie globale d'ipilimumab de l'étude de Schadendorf et al. L'étude de Schadendorf et al. incluait des patients ayant reçu ipilimumab, prétraités et naïfs de traitement. Les auteurs ont utilisé la courbe des données poolées de l'ensemble des patients compte tenu de la faible différence entre les courbes de survie des deux sous-groupes. Les auteurs n'argumentent pas ce choix qui paraît en contradiction avec les hypothèses et les données utilisées dans la population de patients naïfs d'ipilimumab où la courbe de Schadendorf et al. a été utilisée pour le bras ipilimumab que les patients soient en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne de traitement.

- L'utilisation, sur cette période, de la courbe de survie globale obtenue en appliquant l'algorithme de Korn et al. aux caractéristiques des patients de l'essai KEYNOTE-002 soulève des questions. L'algorithme de Korn et al. a en effet été réalisé sur la base des données d'essais de phase II avec un suivi limité. Dans l'étude de Korn et al. tous les patients étaient décédés à 36 mois. L'objectif de l'étude de Korn et al. était de fournir un « benchmark » des taux de survie globale à 1 an pour fournir un critère de sélection des traitements testés en phase II. L'utilisation de la méthode de Korn et al. pour extrapoler des données sur 6 ans pose donc question. Les limites de ce choix ne sont pas discutées par l'industriel.

Concernant l'extrapolation des données de survie globale au-delà de 6,2 ans, l'utilisation des données de Balch et al publiée en 2001 soulève les mêmes critiques que celles formulées pour la population de patients naïfs d'ipilimumab, à savoir la transposabilité des données de ce registre américain dont les patients n'ont pas été traités par ipilimumab, contrairement à la population concernée ici.

Suite à la demande formulée en échange technique, l'industriel a fourni un tableau avec les proportions de patients dans les trois états du modèle (Tableau 13). Les auteurs ne discutent pas la vraisemblance des données issues du modèle au regard des données épidémiologiques sur la pathologie.

**Tableau 13.** Proportions de patients dans les 3 états du modèle : patients prétraités par ipilimumab

Année	Pembrolizumab			Chimiothérapies		
	PFS	PPS	Décès	PFS	PPS	Décès
1	19%	30%	52%	5%	27%	69%
2	7%	21%	72%	0%	10%	90%
3	4%	18%	78%	0%	5%	95%
4	2%	17%	81%	0%	4%	96%
5	2%	17%	82%	0%	2%	98%
10	1%	11%	89%	0%	1%	99%
15	1%	6%	93%	0%	1%	99%
20	0%	4%	96%	0%	0%	100%
30	0%	1%	99%	0%	0%	100%

#### ➤ L'estimation des probabilités d'événements indésirables

L'estimation des probabilités d'événements indésirables pose question sur plusieurs aspects :

- le choix des événements indésirables : en retenant un seuil de survenue dans les essais de 3%, il est constaté des différences non négligeables entre le pourcentage total d'événements indésirables de grade 3 et 5 dans les essais et le pourcentage d'événement de grade 3 à 5 finalement retenus dans le modèle. Au vu des résultats rapportés par l'industriel (Tableau 14), la part d'EI pris en compte dans le modèle par rapport au pourcentage total d'EI dans les essais, varie entre 9,4% (pour dabrafenib associé à trametinib) et 66,8% (pour ipilimumab). L'information n'est pas disponible pour deux des huit traitements du modèle : dabrafenib et vemurafenib. Il était attendu qu'une baisse de ce seuil soit considérée pour évaluer si cela permettait de prendre en compte dans le modèle un pourcentage d'EI plus proche du pourcentage total des essais et également plus homogène (en termes du rapport des pourcentages d'EI dans le modèle vs dans les essais) entre les différents traitements.

- leur prise en compte dans le modèle : les auteurs ont fait le choix d'utiliser non pas un taux d'événements indésirables en fonction de la durée de traitement mais le pourcentage d'événements indésirables observé dans les essais. Ce choix pose question compte tenu i) que le suivi des essais n'est pas le même pour tous les traitements et ii) qu'il n'est pas tenu compte de la durée du traitement.

- les sources de données utilisées : pour la population de patients naïfs d'iplimumab, les auteurs ne précisent pas si seule la sous-population de patients naïfs d'ipilimumab de l'essai KEYNOTE-006 a été prise en compte pour estimer le pourcentage d'événements de pembrolizumab et ipilimumab. Les auteurs utilisent pour DTIC, l'essai KEYNOTE-002 alors que celui-ci a été conduit chez des patients prétraités par ipilimumab. Pour les anti-BRAF et nivolumab, plusieurs essais étant disponibles, les auteurs auraient pu améliorer l'estimation du pourcentage d'événements en prenant en compte l'ensemble des bras des différents essais. Enfin, une estimation en termes de patient-année aurait permis une échelle de mesure homogène malgré les suivis variables des essais.

Le Tableau 14 rend compte de ces différents problèmes : différences de durée de suivi et part des EI de grade 3 à 5 pris en compte dans le modèle.

**Tableau 14.** Comparaison des périodes de suivi des essais et des pourcentages d'événements indésirables pris en compte pour les différents de traitements chez les patients naïfs d'ipilimumab

Evènements secondaires	PEM	IPI	DABRA	VEMU	DTIC	NIVO	NIVO + IPI	TRAM + DABRA
<b>Informations générales</b>								
Période de suivi (médiane de suivi, en mois)	7,9	18	17,2	13,4	10	12,2 à 12,5	11	11
Pourcentage total d'EI de grade 3 à 5 liés au traitement	11.7%	19.9%	NR	NR	26.30%	16.3%	54.0%	32.0%
Pourcentage total d'EI de grade 3 à 5	4.9%	13.3%	2.0%	4.0%	15.3%	4.1%	33.0%	3.0%

**Abréviations.** PEM : pembrolizumab, IPI : ipilimumab, DABRA : dabrafenib, VEMU : vemurafenib, DTIC : dacarbazine, NOVO+IPI : nivolumab associé à ipilimumab, TRAM+DABRA : trametinib associé à dabrafenib.  
Source : réponses techniques transmises par l'industriel

Au vu de ces éléments, il n'est pas assuré que la méthode adoptée permette une bonne représentation des événements indésirables dans le modèle et au moins, qu'elle ne sous-estime pas les événements indésirables liés au produit étudié par rapport aux comparateurs. L'industriel a fait une analyse de sensibilité en doublant le pourcentage d'événements indésirables sans que cela n'affecte de façon importante le RDCR. Malgré l'incertitude, il semblerait que l'estimation des EI n'ait pas un impact fort sur le résultat. Ce problème est moins accentué pour la population de patients prétraités compte tenu que les données proviennent du même essai pour les deux traitements comparés dans le modèle.

## 4. Mesure et valorisation des états de santé

### 4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs

#### ➤ Méthode et données

##### Utilités liées aux états du modèle

##### Source de données

Les données d'utilité associées aux états de santé sont issues de l'essai clinique KEYNOTE-006 pour les patients naïfs d'ipilimumab et KEYNOTE-002 pour les patients précédemment traités par ipilimumab dans lesquels les données de qualité de vie ont été collectées au moyen des questionnaires EQ-5D et EORTC QLQ-C30 à différents temps. Dans les deux essais, la fréquence et la qualité du recueil étaient variables.

Pour rappel, la posologie de l'AMM de pembrolizumab est de 2 mg/kg toutes les 3 semaines. L'essai KEYNOTE-006 vs ipilimumab comprend deux bras pembrolizumab : 10 mg/kg toutes les 2 semaines et 10 mg/kg toutes les 3 semaines. Pour cet essai, l'industriel a fait l'hypothèse que la posologie 10 mg/kg toutes les 3 semaines était équivalente à celle de l'AMM. L'essai KEYNOTE-002 vs chimiothérapie comprend deux bras pembrolizumab : 2 mg/kg toutes les 3 semaines et 10 mg/kg toutes les 3 semaines.

Dans l'essai clinique KEYNOTE-006, pour les patients naïfs d'ipilimumab, les données de qualité de vie ont été recueillies aux huit temps suivants : initiation cycle 1 (semaine 0), cycle 2 (semaine 3), cycle 3 (semaine 6), cycle 5 (semaine 12), cycle 9 (semaine 24), cycle 13 (semaine 36), arrêt/fin du traitement (quelle que soit la thérapie), visite de suivi de la tolérance (environ 30 jours après la dernière dose de médicament à l'étude ou avant la mise en place d'un nouveau traitement, selon la première éventualité). Pour le pembrolizumab, seul le bras à la dose de 10mg/kg toutes les trois semaines a été pris en compte dans l'analyse. Les taux de remplissage des questionnaires lors de la seconde analyse intermédiaire (date d'extraction des données du 3 mars 2015) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 15.** Taux de remplissage du questionnaire EQ-5D lors de la seconde analyse intermédiaire dans l'essai clinique KEYNOTE-006

Visites	Pembrolizumab (10mg/kg toutes les 3 semaines)	Ipilimumab	Total
A l'inclusion	232/277 (83,75%)	210/256 (82,03%)	442/533 (82,93%)
Durant la phase de traitement	863/1231 (70,11%)	378/682 (55,43%)	1241/1913 (64,87%)

Source : réponses techniques transmises par l'industriel

Dans l'essai clinique KEYNOTE-002, pour les patients précédemment traités par ipilimumab, les données de qualité de vie ont été recueillies aux neuf temps suivants : initiation cycle 1 (semaine 0), cycle 2 (semaine 3), cycle 3 (semaine 6), cycle 5 (semaine 12), cycle 9 (semaine 24), cycle 13 (semaine 36), fin de la chimiothérapie pré cross-over, arrêt/fin de traitement par pembrolizumab, visite de suivi de la tolérance (environ 30 jours après la dernière dose de médicament à l'étude ou avant la mise en place d'un nouveau traitement

selon la première éventualité). Pour les patients du bras chimiothérapie bénéficiant d'un cross-over suite à une progression, les questionnaires EQ-5D collectés à la fin du traitement et lors de la visite précédant l'initiation du pembrolizumab (soit 28 jours après la dernière dose de chimiothérapie) ont été pris en compte. Pour pembrolizumab, seul le bras à la dose de 2mg/kg toutes les trois semaines a été pris en compte dans l'analyse de la qualité de vie. Les taux de remplissage des questionnaires lors de la seconde analyse intermédiaire (date d'extraction des données du 3 mars 2015) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 16.** Taux de remplissage du questionnaire EQ-5D dans l'essai clinique KEYNOTE-002

Visites	Chimiothérapie	Pembrolizumab (2mg/kg toutes les 3 semaines)	Total
Cycle 1 (semaine 0)	143/153 (93,5%)	160/166 (96,4%)	303/319 (95,0%)
Cycle 2 (semaine 3)	130/139 (93,5%)	162/164 (98,8%)	292/303 (96,4%)
Cycle 3 (semaine 6)	116/123 (93,3%)	146/155 (94,2%)	262/278 (94,2%)
Cycle 5 (semaine 12)	85/95 (89,5%)	121/137 (88,3%)	206/232 (88,8%)
Cycle 9 (semaine 24)	37/55 (67,3%)	82/96 (85,4%)	119/151 (78,9%)
Cycle 13 (semaine 36)	21/30 (70,0%)	33/41 (80,5%)	54/71 (76,0%)

Source : réponses techniques transmises par l'industriel

Pour les deux essais, l'industriel précise que l'analyse statistique des données de qualité de vie a été réalisée sur la population totale de l'essai et que seuls les cas complets ont été pris en compte dans l'analyse.

#### *Données introduites dans le modèle*

Les utilités moyennes ont été estimées par état de santé - survie sans progression et survie post-progression - et par bras de traitement.

Les utilités peuvent être estimées selon deux approches :

- des utilités dépendantes de l'état de santé et constantes au cours du temps (« Health state based utilities ») ;
- des utilités basées sur temps restant jusqu'au décès, avec la prise en compte d'une décroissance au cours du temps (« Time-to-death utilities »).

Dans le cas présenté, seules les utilités par état de santé constantes au cours du temps ont été considérées. Selon l'industriel, cette approche est la plus communément retrouvée dans la littérature et la plus conservatrice.

L'ensemble des questionnaires complétés par les patients de l'essai KEYNOTE-002 et KEYNOTE-006 ont ainsi été utilisés pour estimer les scores d'utilité des patients préalablement traités par ipilimumab et des patients naïfs d'ipilimumab selon qu'ils soient en « pré-progression » ou en « post-progression ».

Ainsi, pour l'état de santé « survie sans progression », dans chaque bras de traitement des essais KEYNOTE-002 et KEYNOTE-006, les données d'utilité ont été estimées à partir des questionnaires EQ-5D collectés lors des visites précédant la progression. Pour l'état de santé « survie post-progression », dans chaque bras de traitement des essais KEYNOTE 002 et KEYNOTE 006, les données d'utilité ont été estimées à partir des questionnaires EQ-5D collectés lors des visites suivant la progression.

Les données d'utilité introduites dans le modèle sont des utilités moyennes dont l'estimation a été obtenue à partir du jeu de valeurs françaises appliqué aux profils EQ-5D collectés afin de refléter les préférences de la population française<sup>41</sup>. L'industriel rapporte qu'une analyse comparative entre les scores d'utilité des différents bras de traitement a été réalisée dans les deux essais cliniques. Cette analyse a montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre :

- ipilimumab et pembrolizumab 10mg/kg toutes les 3 semaines dans l'essai KEYNOTE-006 ;
- chimiothérapie et pembrolizumab 2mg/kg toutes les 3 semaines dans l'essai KEYNOTE- 002.

Les données d'utilité des deux bras de traitement de chaque essai, c'est-à-dire pembrolizumab et ipilimumab pour KEYNOTE-006 et pembrolizumab et chimiothérapie pour KEYNOTE-002, ont été agrégées pour obtenir une valeur moyenne d'utilité pour l'état « survie sans progression » et « survie post-progression » dans chaque essai.

**Tableau 17.** Valeurs d'utilité pour la survie sans progression et la progression des patients naïfs d'ipilimumab dérivées de l'essai clinique KEYNOTE-006

	Pembrolizumab 10 mg toutes les 3 semaines (95% CI)	Ipilimumab (95% CI)	Données agrégées (95% CI)
Survie sans progression	0,81 (0,80 ; 0,83)	0,78 (0,75 ; 0,80)	<b>0,80</b> (0,79 ; 0,81)
Survie post-progression	0,68 (0,64 ; 0,72)	0,69 (0,65 ; 0,74)	<b>0,69</b> (0,66 ; 0,72)

Source : rapport technique fourni par l'industriel

**Tableau 18.** Valeurs d'utilité pour la survie sans progression et la progression des patients préalablement traités par ipilimumab dérivées de l'essai clinique KEYNOTE-002

	Bras pembrolizumab 2 mg et 10 mg poolés toutes les 3 semaines (95% CI)	Chimiothérapies (95% CI)	Données agrégées (95% CI)
Survie sans progression	0,72 (0,69 ; 0,75)	0,70 (0,67 ; 0,73)	<b>0,71</b> (0,69 ; 0,73)
Survie post-progression	0,63 (0,57 ; 0,69)	0,64 (0,59, 0,69)	<b>0,64</b> (0,60 ; 0,67)

Source : rapport technique fourni par l'industriel

On constate que les valeurs d'utilité pour l'état de santé « survie sans progression » et « survie post-progression » sont plus faibles pour les patients prétraités par ipilimumab par rapport aux patients naïfs de traitement. Ceci est concordant avec le fait que la qualité de vie attendue chez les patients en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement est plus élevée que chez les patients déjà traités.

<sup>41</sup> Chevalier J, Pouvourville P, Valuing EQ-5D using Time Trade-Off in France, Eur J Health Econ. 2013;14:57–66



## Désutilité liée au traitement

### Source de données

Les données recueillies à partir des questionnaires EQ-5D dans l'essai clinique KEYNOTE-006 pour les patients naïfs de traitement et KEYNOTE-002 pour les patients prétraités par ipilimumab ont été utilisés pour décrire chez les patients dans l'état de santé « survie sans progression », leur qualité de vie en fonction de la présence ou de l'absence d'un effet indésirable de grade 3 à 5. Pour cette analyse, les questionnaires EQ-5D complétés pendant un événement indésirable de grade 3 à 5 ont été utilisés pour estimer le score d'utilité associé à l'état de santé « survie sans progression » avec effet indésirable de grade 3 à 5 et les autres questionnaires ont été utilisés pour estimer l'état de santé « survie sans progression » sans effet indésirables. Les questionnaires complétés à l'initiation ont été exclus. Le nombre de patients, le nombre de questionnaires complétés ainsi que l'écart-type et l'intervalle de confiance autour de la valeur moyenne pour les deux essais cliniques et pour chaque bras de traitement sont détaillés dans les tableaux ci-dessous.

- Essai clinique KEYNOTE-006 : patients naïfs d'ipilimumab

**Tableau 19.** Valeurs d'utilité EQ-5D pour l'état de santé « survie sans progression » avec ou sans effet indésirable de grade 3 à 5

	Pembrolizumab (10mg/kg toutes les 3 semaines)					Ipilimumab					Données agrégées				
	N(p)	N(q)	Moy	ET	95%CI	N(p)	N(q)	Moy	ET	95%CI	N(p)	N(q)	Moy	ET	95%CI
Avec EI	34	73	0,53	0,04	(0,44, 0,61)	42	93	0,56	0,04	(0,49, 0,64)	76	166	0,55	0,03	(0,49, 0,60)
Sans EI	216	610	0,83	0,01	(0,82, 0,85)	179	401	0,81	0,01	(0,78, 0,83)	395	1011	0,82	0,01	(0,81, 0,84)

**Abréviations.** N(p) : nombre de patients complets, N(q) : nombre de questionnaires complétés, EI : événement indésirable, Moy : moyenne, ET : écart-type,

- Essai clinique KEYNOTE-002 : patients prétraités par ipilimumab

**Tableau 20.** Valeurs d'utilité EQ-5D pour l'état de santé « survie sans progression » avec ou sans effet indésirable de grade 3 à 5

	Pembrolizumab (2mg/kg et 10mg toutes les 3 semaines)					Chimiothérapie					Données agrégées				
	N(p)	N(q)	Moy	ET	95%CI	N(p)	N(q)	Moy	ET	95%CI	N(p)	N(q)	Moy	ET	95%CI
Avec EI	38	79	0,47	0,04	(0,39, 0,55)	38	73	0,54	0,04	(0,47, 0,62)	76	152	0,51	0,03	(0,45, 0,56)
Sans EI	141	378	0,76	0,01	(0,73, 0,79)	126	238	0,72	0,02	(0,69, 0,76)	267	616	0,75	0,01	(0,73, 0,77)

**Abréviations.** N(p) : nombre de patients complets, N(q) : nombre de questionnaires complétés, EI : événement indésirable, Moy : moyenne, ET : écart-type, Source : réponses techniques transmises par l'industriel

### Données introduites dans le modèle

La désutilité correspond à la différence entre les scores d'utilité avec et sans effet indésirable de grade 3 à 5. Les valeurs d'utilités avec et sans effet indésirable de grade 3-5 sont présentées dans les tableaux suivants pour chaque sous-population.

**Tableau 21.** Valeur d'utilité avec ou sans effets indésirables de grade 3-5 provenant de l'essai clinique KEYNOTE-006 pour les patients naïfs de traitement

	Pembrolizumab (95% CI)	Ipilimumab (95% CI)	Données agrégées (95% CI)	Décroissement d'utilité
Avec effets indésirables de Grade3-5	0,56 (0,49 ; 0,63)	0,58 (0,51 ; 0,66)	0,57 (0,52 ; 0,62)	<b>- 0,26</b>
Sans effets indésirables de Grade3-5	0,84 (0,82 ; 0,85)	0,81 (0,78 ; 0,83)	0,83 (0,81 ; 0,84)	

**Tableau 22.** Valeur d'utilité avec ou sans effets indésirables de grade 3-5 provenant de l'essai clinique KEYNOTE-002 pour les patients prétraités par ipilimumab

	Bras pembrolizumab 2 mg et 10 mg poolés (95% CI)	Chimiothérapies (95% CI)	Données agrégées (95% CI)	Décroissement d'utilité
Avec effets indésirables de Grade3-5	0,47 (0,39; 0,55)	0,54 (0,47; 0,62)	0,51 (0,45; 0,56)	<b>-0,24</b>
Sans effets indésirables de Grade3-5	0,76 (0,73; 0,79)	0,72 (0,69; 0,76)	0,75 (0,73; 0,77)	

Source : rapport technique fourni par l'industriel

La différence d'utilité moyenne liée à la survenue d'un effet indésirable de grade 3-5 a donc été estimée à -0,26 pour les patients naïfs de traitement et -0,24 pour les patients préalablement traités par ipilimumab. Ces décroissements d'utilité relatifs aux effets indésirables de grade 3-5 ont été appliqués pour chacune des deux populations.

L'industriel rapporte qu'une durée de 8 semaines a été appliquée pour ces effets indésirables, à l'exception des troubles endocriniens qui perdurent jusqu'au décès du patient. Cette hypothèse repose sur une précédente évaluation médico-économique réalisée par le NICE pour ipilimumab<sup>42</sup>.

### ➤ Résultats

Pour les patients naïfs d'ipilimumab, les résultats actualisés (taux d'actualisation de 4%) et non actualisés en termes d'années de vie (AVs) et de QALYs à un horizon temporel de 20 ans sont présentés ci-dessous en fonction des traitements pour chaque sous-population.

<sup>42</sup> NICE TA 319. Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Juillet 2014. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta319/resources/guidance-ipilimumab-for-previously-untreated-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-pdf>

**Tableau 23.** Résultats en années de vie gagnées (LYG) et en QALYs pour les patients naïfs d'ipilimumab, données actualisées et non actualisées

Sous-population	Treatment	LYG (non actualisées)	LYG (actualisées)	QALY (non actualisées)	QALY (actualisées)	Différence QALY
BRAF + 1L	Pembrolizumab	5.54	4.38	4.01	3.20	
	Ipilimumab	4.13	3.32	2.94	2.37	0.83
	Vemurafenib	1.10	1.07	0.82	0.80	2.40
	Dabrafenib	1.14	1.11	0.85	0.83	2.36
	Nivolumab	5.54	4.38	4.00	3.18	0.01
	Nivo + Ipi	5.54	4.38	4.04	3.22	-0.03
	Trametinib + Dabra	1.26	1.23	0.95	0.92	2.27
BRAF + 2L	Pembrolizumab	4.53	3.62	3.26	2.61	
	Ipilimumab	3.68	2.96	2.62	2.12	0.49
	Dacarbazine	1.21	1.13	0.86	0.80	1.81
	Nivolumab	4.53	3.62	3.26	2.61	0.00
	Nivo + Ipi	4.53	3.62	3.29	2.64	-0.03
BRAF - 1L	Pembrolizumab	5.54	4.38	4.01	3.20	
	Ipilimumab	4.13	3.32	2.94	2.37	0.83
	Dacarbazine	0.96	0.94	0.69	0.68	2.52
	Nivolumab	5.54	4.38	4.00	3.19	0.01
	Nivo + Ipi	5.54	4.38	4.04	3.22	-0.03

Source : rapport technique fourni par l'industriel

Pour les patients prétraités par ipilimumab, les résultats actualisés et non actualisés en termes d'années de vie (AVs) et de QALYs à un horizon temporel de 20 ans sont présentés Tableau 24.

**Tableau 24.** Résultats en années de vie gagnées (LYG) et en QALYs pour les patients prétraités par ipilimumab, données actualisées et non actualisées

	LYG (non actualisés)	LYG (actualisés)	QALY (non actualisés)	QALY (actualisés)
Pembrolizumab	3.17	2.57	2.08	1.70
Chimiothérapies	1.11	1.02	0.73	0.67

Source : rapport technique fourni par l'industriel

## 4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

### ➤ Méthode et données

#### Scores d'utilité

Les sources et la méthode utilisées pour valoriser les utilités associées aux différents états de santé pris en compte dans le modèle sont mentionnées.

Pour les patients naïfs d'ipilimumab, dans l'essai clinique KEYNOTE-006, les données ont été recueillies selon huit temps différents pour le bras pembrolizumab et ipilimumab. Les taux de remplissage des questionnaires EQ-5D sont présentés à l'inclusion, ce qui correspond à l'initiation du cycle 1 et lors de la phase de traitement, ce qui correspond à la seconde analyse intermédiaire (date d'extraction des données du 3 mars 2015). Les taux de remplissage ne sont pas renseignés pour tous les cycles de recueil mais les informations disponibles montrent qu'ils sont de 70% pour le bras pembrolizumab et de 55% pour le bras ipilimumab à la date de la seconde analyse intermédiaire. Pour pembrolizumab, seul le bras à la dose de 10mg/kg toutes les trois semaines a été pris en compte dans l'analyse ce qui est cohérent avec les données de survie retenues pour alimenter le modèle, l'industriel ayant fait l'hypothèse que la dose de 10mg/kg toutes les 3 semaines était équivalente à la dose de l'AMM de 2 mg/kg toutes les 3 semaines.

Pour les patients précédemment traités par ipilimumab, dans l'essai clinique KEYNOTE-002, les données de qualité de vie ont été recueillies selon neuf temps différents pour le bras pembrolizumab et chimiothérapie. Les taux de remplissage sont renseignés pour chaque cycle : moins de 10% de données manquantes jusqu'à la semaine 6, puis 10 à 25% au-delà. Les auteurs ont précisé la façon dont ont été pris en compte les patients du bras chimiothérapie bénéficiant d'un cross-over suite à une progression.

Les données des questionnaires EQ-5D ont été utilisées pour documenter les utilités par état de santé (survie sans progression et survie post-progression) et par bras de traitement dans les deux essais. Les auteurs précisent que l'analyse statistique des données de qualité de vie a été réalisée sur la population totale de l'essai et que seuls les cas complets ont été pris en compte pour documenter l'état sans progression et l'état post-progression mais ils ne rapportent pas le nombre de cas complets pris en compte. D'autre part, le terme « population totale » est ambigu sachant que tous les bras de l'essai KEYNOTE-002 n'ont pas été pris en compte pour le calcul des utilités chez les patients prétraités, les auteurs ayant précédemment rapporté n'avoir utilisé que le bras pembrolizumab à la dose de 2mg/kg toutes les trois semaines. Cependant au vu des incohérences dans les informations transmises par l'industriel « bras pembrolizumab 2mg et 10mg agrégées » (cf. Tableau 16, Tableau 18, Tableau 20, Tableau 22), il n'est pas possible de savoir à partir de quel(s) bras pembrolizumab de l'essai, les valeurs d'utilité ont été finalement calculées (le bras 2mg/kg uniquement ou les bras 2mg et 10mg/kg toutes les 3 semaines). Le choix d'utiliser les deux bras aurait été cohérent avec l'hypothèse d'équivalence de ces deux posologies, posée par ailleurs pour les patients naïfs d'ipilimumab.

Pour les deux populations, la méthode retenue pour estimer les utilités se fonde sur les utilités dépendantes de l'état de santé et constantes au cours du temps (« Health state based utilities »). Les utilités basées sur temps restant jusqu'au décès, avec la prise en compte d'une décroissance au cours du temps (« Time-to-death utilities ») constitue une autre approche. Les auteurs justifient le choix de la 1<sup>ère</sup> approche sur l'argument qu'il s'agissait d'un choix conservateur sans apporter de justification. Il est constaté une différence peu importante entre les scores d'utilité pré- et post-progression qui tend à montrer que la prise en compte du seul statut post-progression n'est pas suffisante pour refléter le changement de qualité de vie dans cet état. En effet, par la méthode fondée sur les utilités dépendantes de l'état de santé et constantes au cours du temps, l'estimation des valeurs d'utilité post-progression peut être affectée par un recueil de données limitées et par le fait que la détérioration de la qualité de vie liée à l'approche de la mort n'est pas prise en compte. Cette approche peut donc conduire à surestimer l'utilité de l'état de santé post-progression. Dans le cas précis, le nombre de questionnaires complets utilisés pour documenter les utilités pour la phase post-progression n'étant pas renseigné, il n'est pas possible d'estimer l'existence de biais éventuels liés à un recueil de données limitées. Dans

son évaluation économique pour les patients naïfs de traitement comparant pembrolizumab à ipilimumab à partir de l'essai clinique KEYNOTE-006, les deux approches d'estimation des utilités ont été étudiées par le NICE<sup>43</sup>. Selon cette étude, l'approche fondée sur les utilités basées sur le temps restant jusqu'au décès prenant en compte une décroissance au cours du temps, reflètent davantage la diminution de qualité de vie en lien avec la détérioration de l'état clinique : les scores d'utilité variaient de 0,82 pour les patients dont le temps restant jusqu'au décès était supérieur à 360 jours à 0,33 pour les patients dont le temps restant jusqu'au décès était inférieur à 30 jours.

La revue de la littérature systématique des données de qualité de vie disponibles chez les patients atteints d'un mélanome avancé proposée par l'industriel est reprise d'une évaluation du NICE<sup>44</sup>. Aucune étude rapportant des valeurs d'utilité dont l'estimation a été obtenue à partir du jeu de valeurs françaises appliqué aux profils EQ-5D n'a été identifiée. En outre, les données de la littérature n'étaient pas strictement comparables à celles introduites dans le modèle compte tenu de la variabilité des méthodes mobilisées. Elle confirmait cependant que l'approche fondée sur les utilités dépendantes de l'état de santé et constantes au cours du temps est la plus communément retrouvée dans la littérature. Une étude fondée sur cette approche<sup>45</sup>, conduite chez les patients naïfs de traitement rapportait des valeurs d'utilité semblables pour l'état pré-progression (0,80) et légèrement supérieure pour l'état post-progression (0,76) bien que le calcul des scores d'utilité soit fondé sur l'algorithme du Royaume-Uni. Selon les auteurs, l'approche fondée sur les utilités dépendantes de l'état de santé et constantes au cours du temps est la plus conservatrice.

L'utilisation de données agrégées dans le modèle par groupe de traitement a été justifiée par l'absence de différence entre les valeurs d'utilité des traitements pour chacun des états de santé dans les essais cliniques. Les auteurs rapportent avoir fait une analyse comparative inter-états des données d'utilité des deux traitements qui concluait à l'absence de différence entre les traitements, cette conclusion les autorisant à agréger les données des deux traitements pour chacun des essais. Les auteurs ne rapportent cependant pas quelle analyse a été faite et s'il s'agissait d'un test statistique, quels étaient la méthode et le résultat. Toutefois, ce résultat, a priori conservateur est également retrouvé dans les analyses du NICE<sup>46,44</sup> pour les traitements pris en compte dans ces essais cliniques KEYNOTE 002<sup>46</sup> et KEYNOTE 006<sup>44</sup>. Cependant, pour chaque population du modèle, l'application d'un même score d'utilité par état de santé pour tous les traitements, y compris ceux non pris en compte dans ces essais cliniques, n'a pas été discuté par l'industriel, en particulier nivolumab et les thérapies ciblées, d'autant que ces dernières, administrées par voie orale ne présentent pas les mêmes contraintes que les autres produits évalués qui sont administrés par injection intraveineuse. Ce choix, potentiellement en faveur du produit évalué, n'est pas discuté. En outre, aucune analyse de sensibilité en scénario explorant une approche avec des valeurs différentes n'a été réalisée

### *Décréments d'utilité associés aux événements indésirables*

Les sources et les méthodes utilisées pour valoriser les décrets d'utilité associés aux événements indésirables sont renseignées. Les décrets d'utilité associés aux

<sup>43</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal determination – Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab Issue date: October 2015

<sup>44</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal determination – Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab Issue date: October 2015

<sup>45</sup> Cette étude a été réalisée à partir de 3 publications : Batty et al 2011, Batty et al 2012 et Hatswell et al. 2014) a été reprise dans l'évaluation du NICE relative

<sup>46</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Premeeting briefing – Pembrolizumab for treating unresectable, metastatic melanoma after progression with ipilimumab. Issue date: July 2015

événements indésirables ont été estimés selon la même méthode que pour l'estimation des utilités liées aux états de santé, à partir des données issues des questionnaires EQ-5D des deux essais cliniques. Le nombre de patients, le nombre de questionnaires complétés ainsi que l'écart-type et l'intervalle de confiance autour de la valeur moyenne pour les deux essais cliniques et pour chaque bras de traitement pris en compte dans les essais sont précisés.

L'estimation des désutilités repose sur l'hypothèse d'absence d'un éventuel double comptage des événements indésirables dans les scores d'utilité totaux, ce qui n'est cependant pas discuté par les auteurs.

Les données présentent un décrétement d'utilité relatif aux événements indésirables de grade 3-5 par mode de traitement en fonction des deux populations, patients naïfs de traitement et prétraités par ipilimumab. Elles ne permettent pas de distinguer les événements indésirables selon leur type, leur grade et leur fréquence en fonction des traitements. En outre, le mode de prise en charge de ces événements indésirables (prise en charge en ambulatoire ou hospitalisation) n'est pas précisé et peut potentiellement impacter l'estimation des désutilités associées au traitement, ce qui est également le cas pour le mode d'administration du traitement (voie orale pour les thérapies ciblées et intraveineuse pour les autres traitements) et qui n'est pas discuté. Ceci constitue une source d'incertitude pour évaluer la pertinence de la méthode de regroupement, telle que décrite dans le rapport technique, qui consiste à appliquer le même décrétement d'utilité relatif aux événements indésirables de grade 3 à 5 quel que soit le mode de traitement en fonction des deux populations : la différence d'utilité moyenne liée à la survenue d'un effet indésirable de grade 3 à 5 a en effet été estimée à -0,26 pour les patients naïfs de traitement et -0,24 pour les patients préalablement traités par ipilimumab. En outre, des incohérences sont constatées dans le rapport technique : les valeurs d'utilité agrégées avec et sans effets indésirables rapportées (Tableau 19) ne sont pas reprises ultérieurement pour le calcul du décrétement d'utilité (Tableau 21). La valeur du décrétement d'utilité serait le cas échéant modifiée.

### ➤ **Présentation des résultats**

Dans le rapport transmis suite à l'échange technique, les scores d'utilité associés à chaque état de santé et les désutilités associées à la survenue d'événements indésirables de grade 3 à 5 pour les patients naïfs de traitement ne sont pas explicitement renseignés pour l'ensemble des comparateurs pris en compte dans le modèle.

Chez les patients naïfs de traitement, les différences en termes de QALYs sur 20 ans entre pembrolizumab et nivolumab sont très faibles : 0,02 QALY chez les patients BRAF muté en 1<sup>ère</sup> ligne, 0,01 QALY chez les patients BRAF non muté en 1<sup>ère</sup> ligne et inférieure à 0,01 chez les patients en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement (les nombres de QALY sont de 2,61 pour les deux traitements). Cette différence extrêmement faible peut être à l'origine de RDCR très élevé alors même que la différence de coûts n'augmente que faiblement.

## **5. Mesure et valorisation des coûts**

### **5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs**

#### ➤ **Coûts pris en compte**

Une approche globale a été appliquée pour renseigner les différents postes de coûts pris en compte dans le modèle. La structure du modèle permet de définir deux types de coûts :

- Les coûts liés au traitement correspondent au coût d'acquisition et d'administration (hospitalisations et transports pour les traitements qui ne sont pas administrés par voie orale)

du traitement ainsi qu'au coût de la gestion des événements indésirables associés au traitement.

- Les coûts liés aux états de santé correspondant au coût moyen de prise en charge pour un cycle, soit un coût hebdomadaire. Ils comprennent les coûts de suivi, les coûts associés à la prise en charge et à l'évolution de la maladie suivants : coût des hospitalisations (chirurgie, soins palliatifs, autres), coûts des examens d'imagerie médicale, coût des cures de radiothérapies et coûts des transports.

Ces coûts ont été produits en fonction des états de santé du modèle :

- coût hebdomadaire d'un patient dans l'état de santé « survie sans progression », correspondant aux consommations de soins intervenant avant la progression ;
- coût hebdomadaire d'un patient dans l'état de santé « survie post-progression », correspondant aux consommations de soins liés à la progression et à la période suivant la progression ;
- coût du « décès », correspondant aux consommations de soins survenant dans la période de fin de vie, dans les semaines précédant le décès.

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

L'actualisation des données de coûts, a été effectuée à partir de l'indice des prix à la consommation dans le secteur de la santé issus de l'INSEE<sup>47</sup>. Ces derniers prennent en compte les produits et services médicaux hors assurances. Pour l'actualisation des données de coûts de 2013 à 2015, un taux de déflation de 0,972387 a été appliqué compte tenu du fait que l'indice des prix dans le secteur de la santé était à 101,4 en janvier 2013 et à 98,6 en juillet 2015. Pour l'actualisation de données de coûts de 2011 à 2015, un taux de déflation de 0,959144 a été considéré et calculé à partir d'un indice à 102,8 en janvier 2011 et 98,6 en juillet 2015.

### ➤ **Mesure, valorisation et calcul des coûts liés au traitement**

#### *Coût d'acquisition*

Un coût d'acquisition a été appliqué uniquement pour les traitements administrés dans un établissement de santé et figurant sur la liste en sus ; le coût d'acquisition des traitements administrés en dehors de la liste en sus étant pris en compte dans le tarif du GHM pour « administration » (chimiothérapie pour tumeur en séance) ; ce qui concerne principalement le traitement par dacarbazine.

Le coût d'acquisition des traitements administrés sur la liste en sus a été estimé à partir :

- du prix (tarif de responsabilité) publié du médicament – pour les molécules en cours de développement, des hypothèses de prix ont été formulées ;
- de la posologie recommandée, sur la base des RCP – pour les molécules en cours de développement, les posologies des protocoles d'essais cliniques en cours ont été utilisées ;
- du poids moyen des patients, collecté dans l'étude AMEL.

L'hypothèse **d'un partage des flacons pour l'ensemble des thérapies IV** (prix au mg de traitement) a été retenue en analyse principale (la fraction restante d'une unité commune de dispensation après réalisation d'une préparation donnée étant utilisée pour la préparation suivante).

Les volumes de produits consommés ont été estimés à partir des posologies recommandées par l'AMM et du poids du patient issu de l'étude AMEL.

<sup>47</sup> [http://www.insee.fr/fr/indicateurs/indic\\_cons/sip/sip.htm](http://www.insee.fr/fr/indicateurs/indic_cons/sip/sip.htm)

Le tableau suivant présente les prix par unité commune de dispensation (UCD) et les posologies prises en compte dans la population des patients naïfs d'ipilimumab et des patients préalablement traités pour chacun des comparateurs.

**Tableau 25.** Prix et posologies des stratégies comparées

Médicaments	Posologie	UCD	Prix	Commentaires
<b>Comparateurs disposant d'un prix public</b>				
Ipilimumab	3mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses en IV	5 mg/ml Flacon de 10ml	PPTTC 3573,5€	Tarif de responsabilité <i>(Journal officiel du 7/03/2013)</i>
Vémurafénib	960 mg deux fois par jour jusqu'à progression	56 comprimés de 240 mg	PPTTC : 1 772,96€	Améli <i>(Journal officiel du 14/01/2015)</i>
Dabrafenib	150 mg deux fois par jour Jusqu'à progression	120 gélules de 75 mg	PPTTC : 7 132,85 €	Améli <i>(Journal officiel du 2/12/2014)</i>
<b>Comparateurs ne disposant pas d'un prix public</b>				
Pembrolizumab	2mg/kg toutes les 3 semaines en IV jusqu'à progression	50 mg flacon de 15ml	PPTTC : █████ € Soit █████ € par mg	Prix revendiqué par le laboratoire MSD █████ € PFHT
Nivolumab	3 mg/kg toutes les 2 semaines en IV jusqu'à progression	100mg flacon de 10ml  40mg flacon de 4ml	█████ € le flacon de 100 ml  Hypothèse* d'équivalence de <u>coût de traitement global</u> avec pembrolizumab pour la sous-population des BRAF- en 1 <sup>ère</sup> ligne : soit █████ €/mg	
Trametinib	2 mg une fois par jour, en association au dabrafenib, jusqu'à progression	Boite de 30 comprimés pelliculés de 2 mg	PPTTC : █████ €	████████████████████  ████████████████████



Nivolumab ipilimumab	+	Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses en IV, puis Nivolumab 3 mg/kg toutes les deux semaines jusqu'à progression	NA	Somme des PPTTC d'ipilimumab et de nivolumab Avec les deux hypothèses de coûts pour nivolumab	Posologie issue de l'essai clinique NCT01927419 (CheckMate 069)
Dabrafenib trametinib	+	Trametinib 2 mg une fois par jour et dabrafenib 150mg deux fois par jours jusqu'à progression	NA	Somme des PPTTC de trametinib et de dabrafenib	Posologie rapportée dans 2 essais cliniques NCT01584648 et NCT01726738

Source : rapport technique fourni par l'industriel

#### Hypothèse concernant le prix de nivolumab

L'hypothèse de prix demandé à l'industriel correspond à un coût de traitement global (coût d'administration + coût d'acquisition du traitement) similaire à celui de pembrolizumab. Le coût de traitement dépend de la sous-population considérée en fonction de la mutation BRAF (BRAF muté en 1<sup>ère</sup> ligne, BRAF muté en 2<sup>ème</sup> ligne et BRAF non muté) puisqu'il est directement lié aux données d'efficacité qui déterminent la durée pour ces deux traitements. L'estimation du prix de nivolumab a été calculée par l'industriel à partir d'une hypothèse de coût de traitement global équivalent dans la sous-population de patients BRAF non muté en 1<sup>ère</sup> ligne.

Ce choix est justifié par les auteurs selon deux arguments :

- pembrolizumab est attendu être le plus prescrit dans cette sous-population;
- pembrolizumab a démontré une supériorité par rapport à ipilimumab dans cette sous-population.

L'estimation du prix de nivolumab, calculé dans la sous-population de patients BRAF non muté en 1<sup>ère</sup> ligne a été utilisée pour les deux autres sous-populations. Dans ces sous-populations, le coût de traitement global de nivolumab n'est donc pas strictement identique à celui de pembrolizumab.

Dans l'analyse de référence, **un poids moyen** de 71,48 kg (écart type 12,47) a été utilisé pour définir la dose nécessaire (étude AMEL).

#### Hypothèse concernant le prix de trametinib

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### Hypothèse concernant la durée de traitement

Les données des essais disponibles ne permettent pas de renseigner la maintenance sous pembrolizumab chez des patients bénéficiant de survie sans progression longue. Le RCP indique une durée de traitement jusqu'à progression mais en pratique, les patients

maintenus durablement en survie sans progression seront probablement amenés à arrêter le traitement, avec éventuellement une possibilité de réinduction en cas de progression. Afin de refléter au mieux cette pratique, la durée du traitement par pembrolizumab dans le modèle a été fixée conformément au protocole de l'essai clinique KEYNOTE 006. Dans cet essai, une durée maximale de traitement par pembrolizumab était fixée à deux ans. En cas de progression dans l'année suivant l'arrêt du traitement, une année supplémentaire de traitement par pembrolizumab était mise en place. A ce jour, la durée de suivi disponible dans l'essai KEYNOTE 006 ne permet pas d'observer la mise en œuvre de ces arrêts de traitement chez des patients maintenus durablement en survie sans progression.

Par conséquent, l'analyse de référence prend en compte un traitement par pembrolizumab et nivolumab :

- jusqu'à la progression si la progression survient avant 2 ans ;
- pour les patients n'ayant pas progressé après deux ans de traitement, par hypothèse 50% des patients arrêtent le traitement et 50% continue le traitement pour une année supplémentaire.

#### *Coût d'administration du traitement*

Pour les médicaments administrés dans un établissement de santé, le coût d'administration est constitué du coût d'administration du traitement et du coût de transport (coût du trajet aller-retour entre l'hôpital et le domicile du patient). Aucun coût d'administration n'a été appliqué pour les médicaments disponibles en ville et/ou en rétrocession, notamment pour les traitements par veramufénib et dabrafénib.

Le coût d'administration du traitement a été calculé selon les différents types de prise en charge pour les thérapies IV : hospitalisation de jour, complète ou en HAD. La répartition selon le type d'administration prise en compte dans le modèle est celle retrouvée dans l'étude AMEL.

**Tableau 26.** Distribution selon le type d'administration dans l'étude AMEL

Type de prise en charge	Distribution totale* observée dans l'étude AMEL
Hospitalisation de jour	58,0%
Ambulatoire**	30,8%
Hospitalisation complète	17,6%
HAD	4,0%

\*Compte tenu de la disparité des effectifs par ligne de traitement, la distribution globale du type de prise en charge pour administration a été appliquée aux différents traitements

\*\*Pour les thérapies IV, la prise en charge en ambulatoire n'est pas envisageable ; la proportion de patients a donc été réattribuée au mode d'administration « hospitalisation de jour » qui est le plus fréquent.

- Coût d'administration du traitement en hospitalisation de jour

Le coût du GHM « Chimiothérapie pour tumeur, en séances » a été valorisé en coûts de production, à partir de l'échelle nationale des coûts (ENCC) de 2013. Le coût moyen du GHM a été estimé après pondération des coûts des établissements publics et privés dans l'ENCC.

- Coût d'administration du traitement en hospitalisation complète

Le coût appliqué à l'hospitalisation complète correspond au coût moyen des GHM reportant une durée de séjour  $\geq 1$  jour au titre du GHM « chimiothérapie pour tumeur » (soit les GHM 17M061 à 4 et 17M06T) issus de l'ENCC 2013.

- Coût d'administration du traitement en hospitalisation à domicile (HAD)

Le coût moyen d'une administration en HAD a été estimé à partir de l'échelle ENCC-HAD 2013 en considérant le mode de prise en charge principal MPP05 « chimiothérapie anti-cancéreuse » associé au mode de prise en charge MPA00. Le coût moyen d'une journée (hors structure, médecin et molécule onéreuse) a été pris en compte.

**Tableau 27.** Coût d'administration par type de prise en charge

Type de prise en charge	Distribution totale	Coût associé
Hospitalisation de jour (+ambulatoire)	88,8%	902€
Hospitalisation complète	17,6%	3540,71€
HAD	4,0%	175,90€
<b>Moyenne pondérée</b>		<b>1431,18€</b>

Source : réponses techniques transmises par l'industriel

- Coût du transport

Le coût moyen d'un trajet entre le domicile du patient et le centre de prise en charge a été estimé à partir des distances parcourues collectées dans l'étude AMEL et du tarif kilométrique en fonction du type de véhicule utilisé. Ce coût a été appliqué deux fois, pour l'aller et le retour, à chaque administration.

Dans l'étude AMEL, les distances ont été reportées par catégories. La moyenne des bornes de chaque catégorie a donc été utilisée pour estimer une distance totale moyenne pour l'ensemble des patients. Pour la catégorie reportant 100km et plus, la valeur de 100 km a été utilisée.

**Tableau 28.** Distance moyenne entre le domicile des patients et le centre de soins

Classes	Valeur utilisée	Répartition observée dans l'étude AMEL
- de 20km	10	38,55%
De 20 à 50 km	35	34,14%
De 51 à 100km	75,5	16,47%
100 km et plus	100	10,84%
Distance moyenne entre le domicile et le centre de soins (km)		<b>39,08</b>

Source : rapport technique fourni par l'industriel

La répartition d'utilisation entre véhicule personnel, ambulance ou Véhicule Sanitaire Léger (VSL) a été estimée sur la base d'avis d'experts.

**Tableau 29.** Répartition par type de véhicule et tarif kilométrique

Type de véhicule	Répartition par type de véhicule (avis d'expert)	Tarif kilométrique	Coût moyen par km
<b>Moyen personnel</b>	10%	0,543	

VSL	70%	0,89	1,12€
Ambulance	20%	2,19	

Source : rapport technique fourni par l'industriel

La valorisation des coûts de transport a été effectuée à partir des tarifs kilométriques des VSL et des ambulances issus des tarifs publiés (Ameli) au 1er janvier 2015 et au 1er janvier 2013 respectivement.

Le tarif kilométrique appliqué aux véhicules personnels est basé sur les barèmes kilométriques applicables aux voitures, motocyclettes et cyclomoteurs publiés au Journal officiel du samedi 28 février 2015, avec l'hypothèse de puissance administrative de 5CV par voiture. Au total, le coût kilométrique moyen est estimé à 1,12€.

L'ensemble des coûts de transport des patients a bien été prise en compte selon une perspective collective que ceux-ci soient remboursés ou non par l'Assurance maladie. Le reste à charge potentiel identifié correspond donc à la population de patients se rendant à l'hôpital par leurs propres moyens, soit 10% selon les experts. Ce type de transport peut faire l'objet d'un remboursement sur prescription médicale lorsque l'assuré est déclaré présentant une déficience ou une incapacité.

Le calcul des coûts de transport a été donc estimé sur la base :

- de l'étude AMEL pour l'estimation des distances domicile – hôpital ;
- d'avis d'experts pour la répartition par type de transport ;
- des tarifs Améli et du barème kilométrique officiel.

Le coût moyen d'un trajet est estimé à 43,8 € (1,12 \* 39,08). Ce coût est appliqué deux fois par déplacement (un aller-retour), menant à un coût total de **87,6 € par administration**.

Au total, le **coût total d'administration du traitement** a été estimé à 1431,18€ + 87,5€ soit **1518,7€**.

#### *Coût de la gestion des événements indésirables associés au traitement*

Deux types d'effets indésirables ont été considérés :

- 1) Les effets indésirables « aigus », nécessitant une prise en charge ponctuelle ; les coûts de ces événements indésirables ont été estimés à partir de la littérature.
- 2) Les effets indésirables « chroniques », nécessitant une prise en charge continue jusqu'au décès du patient. Seuls les troubles endocriniens entrent dans cette catégorie. Le coût de ces événements indésirables a été estimé à partir d'avis d'expert.

Il est par ailleurs précisé dans le modèle que les événements indésirables pris en compte sont les événements graves, c'est-à-dire de grade 3 à 5 et survenant dans plus de 3% des cas pour au moins un des comparateurs.

Concernant les effets indésirables « aigus », deux publications ont été utilisées pour renseigner le modèle. La publication de Bilir *et al.* 2013, se concentrant sur une population de patients atteints de mélanome avancé, a été utilisée en publication principale (Bilir, 2013). Dans le cas où un coût n'était pas reporté dans cette publication, le coût issu de l'étude de Banz *et al.* 2011 (revue de la littérature dans le cancer du poumon complétée par l'avis d'experts) a été appliqué.

L'étude publiée par Bilir *et al.* 2013<sup>48</sup> a été menée auprès de cinq experts cliniciens du mélanome en France et porte spécifiquement sur la prise en charge des patients français atteints de mélanome avancé. Dans cette étude, les coûts étaient reportés pour une prise en charge ambulatoire ou à l'hôpital, pour chaque effet indésirable. L'hypothèse d'une répartition égale entre ces deux modes de prise en charge a été prise. Par ailleurs, le coût de prise en charge des colites n'étant pas reporté, il a été fait l'hypothèse d'une équivalence de coûts pour la prise en charge des diarrhées et des colites. La publication datant de 2013, un taux de déflation de 0,972387 a été appliqué sur ces coûts, d'après l'indice des prix à la consommation entre janvier 2013 et juin 2015 dans le secteur de la santé (comprenant les produits et services médicaux hors assurances<sup>49</sup>).

L'étude publiée par Banz *et al.* 2011<sup>50</sup> est une analyse fondée sur une revue de la littérature (conduite sur PubMed) et complétée par l'avis d'experts qui portait sur des patients atteints de cancer du poumon. D'opinions d'experts, la prise en charge des effets indésirables ne diffère pas en fonction des cancers. Un taux de déflation de 0,959144 a été appliqué sur ces coûts, d'après l'indice des prix à la consommation entre janvier 2011 et juin 2015 dans le secteur de la santé (comprenant les produits et services médicaux hors assurances).

**Tableau 30.** Coût par événement indésirable

Evènement indésirable	Coût (en euros)	Source
Anémie grade 3+	1593	Bilir <i>et al.</i> 2013
Colite grade 3+	745	Bilir <i>et al.</i> 2013
Diarrhée grade 3+	745	Bilir <i>et al.</i> 2013
Dyspnée grade 3+	756	Bilir <i>et al.</i> 2013
Fatigue grade 3+	514	Banz <i>et al.</i> 2011
Leucopénie grade 3+	22	Banz <i>et al.</i> 2011
Neutropénie grade 3+	986	Bilir <i>et al.</i> 2013

Source : rapport technique fourni par l'industriel

Le coût de prise en charge des troubles endocriniens a été estimé avec l'aide du comité scientifique compte tenu de l'absence de données dans la littérature : identification et valorisation des prescriptions nécessaires en cas de survenue de troubles endocriniens. Un coût total de 6 mois de traitement a été estimé et appliqué en fonction de l'espérance de vie du patient.

**Tableau 31.** Prise en charge des troubles endocriniens

Ressource	Coût unitaire (€)	Coût du traitement (€)	Source
Hydrocortisone Posologie : 30mg par jour	PPTTC : 2,48 € [conditionnement 10 mg,	8 boites nécessaires pour 6 mois de traitement = 19,84	Améli

<sup>48</sup> Bilir *et al.* Economic Burden of Toxicities Associated with Advanced Melanoma Treatments in France, Italy, the Netherlands, and Spain. *Value in Health.* 2013

<sup>49</sup> INSERM l'indice des prix à la consommation dans le secteur de la santé comprenant les produits et services médicaux hors assurances) disponible sur l'INSERM (lien URL : [http://www.insee.fr/fr/indicateurs/indic\\_cons/sip/sip.htm](http://www.insee.fr/fr/indicateurs/indic_cons/sip/sip.htm))

<sup>50</sup> Banz *et al.* Comparison of treatment costs of grade 3/4 adverse events associated with erlotinib orpemetrexed maintenance therapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) in Germany, France, Italy, and Spain. *Lung Cancer* 2011

pendant 6 mois	boîte de 25 comprimés]	€	
Levothyrox®* (Levothyroxine) 50 mg pendant 6 mois	PPTTC : 2,99 € [conditionnement 50 mg, boîte de 90 comprimés]	8,97 € 3 boîtes sont nécessaires pour 6 mois de traitement	Améli
<b>Total pour 6 mois de traitement</b>		<b>28,81€</b>	

Source : rapport technique fourni par l'industriel

Une hypothèse simplificatrice a été posée selon laquelle une durée de 8 semaines a été prise en compte pour les effets indésirables « aigus » et la totalité des coûts associés a été appliquée à l'initiation du traitement pour tous les comparateurs. Pour les troubles endocriniens, la durée de la prise en charge est dépendante de la survie des patients : le coût pour six mois de traitement était appliqué en fonction de l'espérance de vie du patient.

**Tableau 32.** Tableau récapitulatif des coûts liés aux traitements selon les différents postes de coût en fonction des sous-populations

	Nombre d'administrations	Coût d'Acquisition	Coût d'administration	Coût de prise en charge EI	Coût de traitement Total
<b>BRAF + 1L</b>					
Pembrolizumab					126 530
Ipilimumab					60 893
Vemurafenib					53 934
Dabrafenib					54 216
Nivolumab					126 057
Nivo + Ipi					199 965
Trametinib + Dabra					133 343
<b>BRAF + 2L</b>					
Pembrolizumab					83,179
Ipilimumab					60,003
Dacarbazine					7 532
Nivolumab					89 035
Nivo + Ipi					154 839
<b>BRAF-</b>					
Pembrolizumab					126 530
Ipilimumab					60 893
Dacarbazine					9 657
Nivolumab					126 521
Nivo + Ipi					200 458
<b>Patients préalablement traités par ipilimumab</b>					
Pembrolizumab					65 459
Dacarbazine					6 098

Source : rapport technique fourni par l'industriel

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

➤ **Mesure, valorisation et calcul des coûts de suivi associés à la prise en charge et à l'évolution de la maladie**

Le coût par état de santé qui exclut les coûts liés au traitement, est applicable pour l'ensemble des patients quel que soit le traitement reçu. Les consommations de soins associées aux états de santé du modèle reposent sur l'analyse des données de l'étude AMEL.

Ces coûts prennent en compte :

- les coûts des hospitalisations ;
- les coûts de l'imagerie médicale ;
- les coûts de radiothérapie ;
- les coûts de transport.

L'ensemble des consommations de soins observées, a été valorisé et attribué à un état de santé ou à un événement lié à l'évolution de la maladie.

Dans l'étude AMEL, 264 patients ont été inclus, et les résultats ont été générés à partir de 250 patients dont les données étaient exploitables. L'étude était fondée sur une analyse par lignes de traitement (250 patients inclus en première ligne, 165 en 2ème ligne, 71 en 3ème ligne et 22 en 4ème ligne).

Dans le modèle, les états de santé « survie sans progression » et « survie post-progression » ainsi que l'événement « décès » (passage vers l'état de santé absorbant), sont associés à un coût :

- Les états de santé « survie sans progression » et « survie post-progression » ont été valorisés en coûts hebdomadaires appliqués à chaque cycle ;
- L'événement « décès » a été valorisé et est appliqué en une fois, au moment du passage vers l'état de santé « décès ». Le coût du décès correspond aux coûts liés aux soins palliatifs, intervenant dans la période proche du décès.

Les dates définissant le début et la fin des périodes correspondant aux états de santé « survie sans progression », « survie post-progression » ou à l'événement « décès » ont été définies pour chaque patient de l'étude AMEL sur la base des règles présentées dans le tableau ci-après. La première progression observée pour chaque patient, correspondant à la progression suite à un traitement de première ligne, a été considérée.

Ainsi, chaque consommation de soins observée dans l'étude AMEL a pu être attribuée à un état de santé ou à l'événement « décès » selon leur date de survenue.

**Tableau 33.** Etude AMEL : définition des périodes et événements

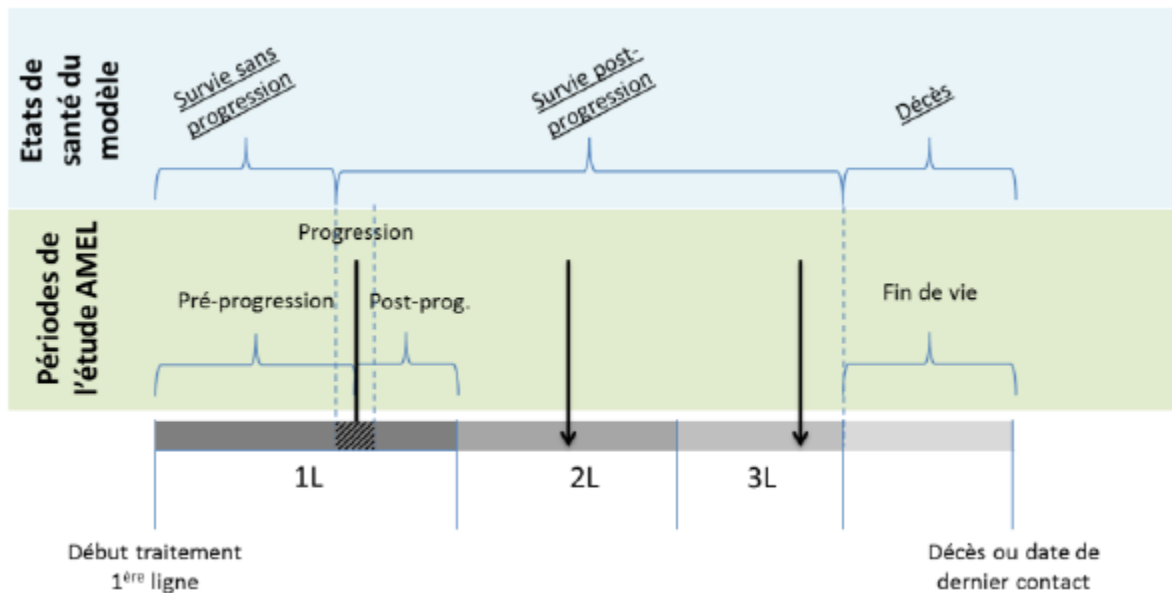
	Etat de santé/événement du modèle	Définition de la période	Marqueur du début de période	Marqueur de la fin de période
1	<b>Survie sans progression</b>	Consommations de soins intervenant en première ligne de traitement <b>avant la progression</b> .	Date du début du traitement	Date de début de la progression
2	<b>Survie post-progression</b>	Consommations de soins <b>liés à la progression</b> elle-même (après un traitement de première ligne) et survenant <b>après la</b>	-3 semaines avant la date de progression	Date de début de la période de fin de vie

		<b>progression.</b>		
3	<b>Décès</b>	Consommations de soins intervenant dans <b>la période de fin de vie précédant le décès.</b>	12 semaines avant le décès	Décès*

\* Le jour du décès et le jour de dernier contact n'ayant pas été collectés, la date du décès ou de dernier contact du 15 du mois a été retenue pour tous les patients. Source : rapport technique fourni par l'industriel

La Figure 17 précise l'approche appliquée entre les périodes de l'étude AMEL et les états de santé du modèle

**Figure 17.** Approche appliquée de valorisation entre les périodes de l'étude AMEL et les états de santé du modèle



Source : rapport technique fourni par l'industriel

### Coûts des hospitalisations

Dans le modèle, un coût hospitalier hebdomadaire est pris en compte dans les états de santé « survie sans progression » et « survie post-progression ». Le coût du décès est estimé à partir des hospitalisations de fin de vie, c'est-à-dire survenant dans les 12 semaines précédant le décès.

### Volumes de soins consommés (explications des auteurs)

Dans l'étude AMEL, l'ensemble des hospitalisations de chaque patient était collecté. Les dates de début et de fin ainsi que le motif de l'hospitalisation étaient renseignés. Ainsi, un nombre moyen de jours d'hospitalisation (pour chirurgie, soins palliatifs et « autre ») a pu être estimé par état de santé. Les hospitalisations liées au traitement, que ce soit pour l'administration ou pour la gestion d'un événement indésirable, n'ont pas été retenues afin de ne pas générer de double compte avec les consommations de soins liées au traitement.

Le nombre moyen de jours d'hospitalisation par semaine pour les états « survie sans progression » et « post-progression » ainsi que le nombre moyen total de jours d'hospitalisation associés à la période de fin de vie sont rapportés dans le tableau suivant.



**Tableau 34.** Nombre moyen de jours d'hospitalisation par semaine en survie sans progression et post-progression

Etats de santé	Nombre moyen de jours par semaine	
	Hospitalisations	Hospitalisations pour soins palliatifs
Survie sans progression	0,153	0,013
Survie post-progression	0,173	0,324
Décès	0,173	1,313

Source : rapport technique fourni par l'industriel

Afin de valoriser les hospitalisations reportées dans l'étude AMEL, le coût moyen d'une journée d'hospitalisation pour la prise en charge d'un mélanome avancé et pour un séjour en soins palliatif a été estimé. Dans l'étude AMEL, les séjours en hospitalisation complète (hors administration du traitement ou gestion d'un EI), ont été rapportés selon qu'ils étaient liés à un séjour pour chirurgie ou autre. Les GHM correspondant à ces séjours n'ont pas été collectés et ne permettaient pas de déterminer le coût unitaire de chaque séjour. Le coût des hospitalisations a été estimé en reprenant l'ensemble des GHM associés au diagnostic principal ou au diagnostic associé « mélanome malin » (C430-439). Un coût journalier moyen pondéré des données du secteur public et du secteur privé a ainsi été estimé pour chaque GHM (en divisant le coût moyen de chaque GHM par la durée moyenne de séjour (DMS) nationale associée à partir des données de l'ENCC). Les données associées aux GHM étaient manquantes pour le secteur privé en 2013. Les données disponibles dans la base ENCC 2007 pour le secteur privé ont donc été utilisées et le taux d'augmentation observé entre 2007 et 2013 dans le secteur public a été appliqué<sup>19</sup>. Pour les GHM non-disponibles dans l'ensemble des bases de données du secteur privé (GHM 09M113, 09M114 et 09M11T), les données du secteur public ont été appliquées. Une hypothèse a été formulée pour le GHM 09M11T dont la DMS est par défaut zéro. Ce GHM prenant en compte des séjours de zéro à 2 jours, une DMS de 1 jour a été considérée. Compte tenu des données disponibles dans l'étude AMEL, les GHM ont été rattachés au type d'hospitalisation « chirurgie » ou « autre ». Pour chaque catégorie, un coût journalier a été calculé. Ces coûts ont ensuite été pondérés selon la répartition observée dans l'étude AMEL entre ces deux types d'hospitalisations. Selon cette approche, les coûts moyens d'une journée d'hospitalisation pour « chirurgie » et « autre » sont estimés à 762 € et 512 € respectivement. L'étude AMEL a fourni la répartition entre les séjours pour chirurgies et les séjours autres. Le nombre de séjours moyen par semaine était le suivant :

- hospitalisations autres : 84,8% ;
- hospitalisation pour chirurgie : 15,20%.

Le **coût moyen d'une journée d'hospitalisation** généré selon cette approche est de 550€.

Une approche similaire a été retenue pour estimer le coût journalier d'un séjour de soin palliatif. La valorisation des hospitalisations reportées dans l'étude AMEL a été effectuée à partir de l'estimation du coût moyen d'une journée d'hospitalisation pour un **séjour en soins palliatifs**. Le GHM 23Z02T était manquant pour le secteur privé en 2013, les données disponibles dans la base ENCC 2007 ont donc été utilisées et le taux d'augmentation observé entre 2007 et 2013 dans le secteur public a été appliqué. Le **coût journalier moyen en soins palliatif** obtenu est de 453 euros.

Le coût total des hospitalisations par état de santé est présenté dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 35.** Coût total des hospitalisations par état de santé

Etat de santé/événement		Nombre moyen de jours	Coût unitaire (€)	Coût total (€)
Survie sans progression	Hospitalisations	0,153 par semaine	550	90,04€ par semaine
	Soins palliatifs	0,013 par semaine	453	
Survie post-progression	Hospitalisations	0,163 par semaine	550	236,71€ par semaine
	Soins palliatifs	0,324 par semaine	453	
Décès	Hospitalisations	0,173	550	689,94€ par semaine
	Soins palliatifs	1,313	453	

Source : rapport technique fourni par l'industriel

### Coût de l'imagerie médicale

A partir de l'étude AMEL, le nombre d'exams par patient a été collecté ce qui a permis d'estimer une fréquence hebdomadaire par état de santé.

Le coût unitaire a été estimé à partir de la classification commune des actes médicaux (Ameli).

**Tableau 36.** Consommations de soins de l'imagerie médicale et coûts associés

Type d'examen	Scanner cérébral	TEP scan	Scan TEP	IRM	Echo	
Coût unitaire	25,27€	46,55€	25,27€	69,00€	37,80€	
Etats de santé	Nombre moyen de tests par semaine					Coût hebdomadaire total
Survie dans progression	0,047	0,019	0,058	0,026	0,008	<b>5,65€</b>
Survie post-progression	0,045	0,014	0,059	0,024	0,010	<b>5,24€</b>
Evènement						Coût total
Décès	0,119	0,022	0,168	0,108	0,032	<b>16,94€</b>

Source : rapport technique fourni par l'industriel

### Coût de la radiothérapie

La valorisation des séances de radiothérapie a été estimée à partir du secteur public de la base ENCC 2013, faute de données disponibles pour le secteur privé. Le coût moyen d'une séance de radiothérapie (GHM 28Z18Z, radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité en séances) est de 165 euros.

La même approche de calcul que pour l'imagerie a été retenue permettant d'obtenir un coût hebdomadaire de radiothérapie par patient ou coût global par événement.

**Tableau 37.** Nombre de séances de radiothérapie et coûts associés

Etat de santé	Nombre de séances par	Coût unitaire (€)	Coût hebdomadaire (€)
---------------	-----------------------	-------------------	-----------------------

	semaine		
Survie dans progression	0,094 séance par semaine	165,00€ par séance	15,57€ par semaine
Survie post-progression	0,077 séance par semaine		12,76€ par semaine
Evènement	Nombre de séance total	Coût unitaire	Coût total appliqué à l'évènement (période de fin de vie)
Décès	0,113	165,00€ par séance	18,65€

Source : rapport technique fourni par l'industriel

Dans le cadre de l'étude AMEL, la radiothérapie était associée à un traitement (par chimiothérapie ou thérapie ciblée) dans 20,0% des cas en première ligne et 21,2% des cas en seconde ligne. Une large majorité des séances de radiothérapies étant donc administrée en tant que soins de support, ce poste de coût a été comptabilisé comme un coût lié à l'état de santé du patient et non lié au traitement.

Compte tenu des effectifs de patients relativement faibles pour chaque traitement et des proportions comparables entre les traitements administrés (entre 20% et 35% pour les bras avec un effectif de patients supérieur à 50), la proportion totale a été appliquée à l'ensemble des comparateurs.

#### Coût des transports

Pour chaque patient de l'étude AMEL, le coût de transport a été calculé et appliqué aux hospitalisations ainsi qu'aux séances de radiothérapies. Dans une perspective conservatrice, il a été considéré que les examens d'imagerie médicale intervenaient au décours d'une hospitalisation et n'entraînaient donc pas de coûts de transport additionnels. La démarche de calcul est la même que celle appliquée pour les coûts de transports pris en compte dans le traitement.

**Tableau 38.** Coûts de transport par état de santé

Etat de santé	Coût de transport moyen par patient
Survie sans progression	11,97€ par semaine
Survie post-progression	18,89€ par semaine
Décès (fin de vie)	24,82€ (coût total appliqué à l'évènement)

Source : rapport technique fourni par l'industriel

Le coût total de suivi par état de santé et évènement du modèle (hospitalisation + imagerie + radiothérapie + transport) est récapitulé dans le tableau suivant.

**Tableau 39.** Tableau récapitulatif des coûts moyen par état de santé et évènement pris en compte dans le modèle

Etat de santé	Hospitalisations	imagerie	Radiothérapie	Transport	Coût total
Survie sans progression (coût hebdomadaire)	90,04€	5,65€	15,57€	11,97€	<b>123,23€ par semaine</b>
Survie post-progression (coût hebdomadaire)	236,42€	5,24€	12,76€	18,89€	<b>273,31€ par semaine</b>

Décès (coût total)	689,94€	16,94€	18,65€	24,92€	<b>750,45€</b>
--------------------	---------	--------	--------	--------	----------------

Source : rapport technique fourni par l'industriel

Les volumes de consommation de soins concernant les hospitalisations, les examens d'imagerie, les séances de radiothérapie et les déplacements, par sous population et par traitement sont rapportés dans le Tableau 40.

**Tableau 40.** Tableau récapitulatif des consommations de soins par sous-population et par traitement

	Nombre de jours d'hospitalisation	Nombre d'examens d'imagerie	nombre de sessions de radiothérapie	Nombre d'aller-retours a l'hôpital
<b>BRAF + 1L</b>				
Pembrolizumab	110.1	44.6	24.0	110.7
Ipilimumab	90.6	33.1	17.5	86.5
Vemurafenib	19.0	9.3	5.1	20.5
Dabrafenib	19.3	9.7	5.3	21.0
Nivolumab	112.0	44.5	23.9	111.5
Nivo + Ipi	105.9	44.7	24.2	108.7
Trametinib + Dabra	21.2	10.7	5.8	23.3
<b>BRAF + 2L</b>				
Pembrolizumab	94.7	36.5	19.5	92.7
Ipilimumab	80.5	29.6	15.6	76.9
Dacarbazine	20.0	8.2	4.3	19.4
Nivolumab	94.0	36.5	19.5	92.4
Nivo + Ipi	89.4	36.6	19.7	90.2
<b>BRAF -</b>				
Pembrolizumab	110.1	44.6	24.0	110.7
Ipilimumab	90.6	33.1	17.5	86.5
Dacarbazine	27.1	10.1	5.2	25.8
Nivolumab	111.9	44.5	23.9	111.5
Nivo + Ipi	105.8	44.7	24.2	108.6
<b>Patients préalablement traités par ipilimumab</b>				
Pembrolizumab	67.6	25.3	13.4	65.1
Dacarbazine	23.6	9.2	4.8	22.7

Source : rapport technique fourni par l'industriel actualisé après l'échange technique

### ➤ Résultats de l'analyse de coût

Le tableau suivant présente les résultats des coûts par poste de soins sur l'horizon temporel, actualisés à 4%.

**Tableau 41.** Coûts totaux à un horizon temporel de 20 ans de chaque intervention comparée en fonction des sous-populations

	Coût d'acquisition	Coût d'administration	Coût d'hospitalisation	Coût de l'imagerie	Coût de la radiothérapie	Coût des transports	Coûts des EI	Coût Total
<b>BRAF + 1L</b>								
Pembrolizumab								177 046
Ipilimumab								102 713
Vemurafenib								65 401
Dabrafenib								65 920
Nivolumab								177 348
Nivo + Ipi								248 803
Trametinib + Dabra								146 201
<b>BRAF + 2L</b>								
Pembrolizumab								126 981
Ipilimumab								97 423
Dacarbazine								22 336
Nivolumab								132 603
Nivo + Ipi								196 597
<b>BRAF-</b>								
Pembrolizumab								177 046
Ipilimumab								102 713
Dacarbazine								21 183
Nivolumab								177 766
Nivo + Ipi								249 245
<b>Patients préalablement traités par ipilimumab</b>								
Pembrolizumab								98 109
Dacarbazine								18 852

Source : rapport technique fourni par l'industriel actualisé après l'échange technique

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

## 5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

### ➤ Coûts pris en compte

L'approche retenue dans le modèle se fonde sur la prise en compte de deux types de coûts :

Les coûts liés au traitement : coût d'acquisition et d'administration qui comprennent les hospitalisations et les transports pour les traitements non administrés per os, et coût de la gestion des événements indésirables associés au traitement.

Les coûts liés aux états de santé du modèle qui comprennent les coûts de suivi, les coûts associés à la prise en charge et à l'évolution de la maladie suivants : coût des hospitalisations (chirurgie, soins palliatifs, autres), coûts des examens d'imagerie médicale, coût des cures de radiothérapie et coûts des transports associés. Ces coûts sont incomplets, dans la mesure où ils ne prennent pas en compte les coûts liés aux consultations et aux bilans biologiques (voir détail ci-dessous).

## ➤ Mesure, valorisation et calcul des coûts

### *Coûts liés au traitement*

Concernant le coût d'acquisition et d'administration des traitements (hospitalisations et transports), les méthodes et les sources de données utilisées sont clairement décrites par les auteurs. Le coût d'administration du traitement a été calculé selon les différents types de prise en charge pour les thérapies IV : hospitalisation de jour, complète ou en HAD.

Pour mesurer et calculer les coûts liés aux traitements, les données suivantes étaient issues de l'étude AMEL : poids moyen des patients, répartition des modes d'administration des traitements, distances parcourues. Cette étude ne prend pas en compte tous les traitements évalués dans le modèle (ce qui n'est pas discuté par les auteurs du modèle) et sa représentativité par rapport à la population à traiter en France n'est pas assurée. Néanmoins compte tenu de la taille de l'échantillon (n=271 patients inclus par 33 médecins oncologues ou oncodermatologues) au regard de la population cible, les résultats peuvent être considérés comme représentatifs des patients traités pour un mélanome non résecable (stade III) ou métastatique (stade IV) en France.

L'hypothèse d'un partage des flacons pour l'ensemble des thérapies IV a été retenue en analyse principale, ce qui est en faveur du produit évalué. Une analyse sans partage de flacons a été testée en analyse de sensibilité en scénario.

Le coût d'acquisition des traitements administrés sur la liste en sus pour les molécules en cours de développement se fonde sur des hypothèses de prix pour lesquelles des analyses de sensibilité en scénario ont été effectuées pour explorer l'incertitude sur ces hypothèses.

Pour le traitement par nivolumab, l'hypothèse de prix demandée à l'industriel correspond à un coût de traitement global (coût d'administration + coût d'acquisition du traitement) équivalent à celui de pembrolizumab. Le coût de traitement étant lié à la durée et donc aux données d'efficacité, il varie en fonction de la sous-population considérée (BRAF muté et non muté en 1<sup>ère</sup> ligne, BRAF muté en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement). La sous-population des patients non porteurs de la mutation BRAF, naïfs d'ipilimumab en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement a été retenue pour estimer ce coût. L'industriel justifie ce choix par le fait qu'il est attendu que cette sous-population soit celle dans laquelle pembrolizumab sera le plus prescrit, ce qui est acceptable mais non quantifiable. A contrario, le second argument avancé par l'industriel selon lequel pembrolizumab a démontré une supériorité par rapport à ipilimumab dans cette sous-population n'est pas correct : pembrolizumab a montré sa supériorité vs ipilimumab dans l'essai KEYNOTE-006 qui incluait tous les patients quel que soit leur statut BRAF. L'analyse en sous-groupe sur le statut BRAF n'a pas montré d'interaction de ce facteur sur l'effet traitement. L'hypothèse d'une absence d'interaction du statut BRAF a par ailleurs été utilisée dans la méta-analyse estimant les données de survie du modèle.

Le coût de traitement global de nivolumab est donc strictement identique à celui de pembrolizumab uniquement dans la sous-population des patients BRAF non muté en 1<sup>ère</sup> ligne. Une estimation du prix aurait dû être réalisée dans chaque sous-population afin de vérifier le différentiel de prix et de pouvoir justifier si le choix retenu était conservateur.

L'hypothèse de prix retenu en analyse de référence pour le traitement par trametinib est [REDACTED]

Les hypothèses relatives à la durée de traitement ont une influence sur le coût. L'analyse de référence prend en compte un traitement par pembrolizumab et nivolumab jusqu'à la progression si elle survient avant 2 ans et pour les patients n'ayant pas progressé après deux ans de traitement, l'hypothèse est faite que 50% des patients arrêtent le traitement et 50% le continue pour une année supplémentaire. Deux autres hypothèses ont été testées en

analyse de sensibilité, l'une d'un traitement jusqu'à progression, l'autre d'un traitement maximal de 2 ans.

Une question se pose concernant le traitement par ipilimumab qui n'est pas pris en charge chez les patients BRAF muté en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement et le reste à charge patient n'est pas discuté dans la valorisation des coûts liés au traitement par les auteurs.

L'ensemble des coûts de transport des patients a bien été pris en compte selon une perspective collective que ceux-ci soient remboursés ou non par l'Assurance maladie. Dans le calcul total du coût d'administration du traitement, il aurait cependant fallu déduire les coûts de transport des 4% de patients traités en HAD à domicile, ce qui a priori a peu d'impact sur les résultats du modèle mais n'est pas estimé.

Les méthodes et les sources de données utilisées pour mesurer les coûts des événements indésirables aigus liés au traitement soulèvent un certain nombre de remarques.

La publication de Bilir *et al.* 2013<sup>48</sup>, principale source de données, n'a pas été transmise en bibliographie. Seul est disponible un résumé de cette étude correspondant à un poster publié dans Value in Health en 2013. D'après ce résumé, l'objectif de l'étude était d'identifier et d'estimer les coûts des événements indésirables les plus courants en France, Espagne et aux Pays-Bas. Dans chaque pays, des experts ont été interrogés afin d'identifier les consommations de ressources dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire et hospitalière pour chaque type d'événements indésirables de grade 3 et 4 préalablement identifiés dans la littérature. Cette étude reposait uniquement sur l'avis de cinq experts et n'a pas été conduite à partir d'une cohorte de patients atteints de mélanome avancé. La valorisation des coûts selon les deux modes de prise en charge a été effectuée à partir des tarifs propres à chaque pays. D'après l'industriel, les coûts du PMSI ont été appliqués pour la valorisation des hospitalisations. Cette information n'est pas rapportée dans le résumé. De même, l'hypothèse d'une répartition égale entre une prise en charge ambulatoire ou à l'hôpital faite par l'industriel n'est pas mentionnée.

Par ailleurs, il est noté qu'un certain nombre d'événements identifiés dans l'étude de Bilir *et al.* ne sont pas pris en compte dans le modèle :

- certains événements estimés comme étant les plus fréquents pour les traitements évalués mais de grade moins sévère (exemples : vomissements, rash cutanés) ;
- certains événements dont les coûts de prise en charge sont les plus élevés (exemple : l'augmentation des enzymes hépatiques).

Ceci pose la question de la pertinence de la méthode de sélection des événements indésirables pris en compte dans le modèle du point de vue des coûts. Cette question déjà soulevée lors de la critique de l'estimation des probabilités des événements indésirables compte tenu du relativement faible pourcentage d'événements de grade  $\geq 3$  pris en compte dans le modèle par rapport aux essais (et de plus, variables entre les traitements) est ici élargie à la pertinence de ne considérer que les événements de grade  $\geq 3$  sachant que des événements moins sévères peuvent avoir une répercussion importante en termes de coûts, notamment en fonction de leur fréquence. Cette question n'est pas discutée par les auteurs du modèle.

Les coûts liés à la fatigue et de la leucopénie sont estimés à partir d'une autre source de données : l'étude de Banz<sup>51</sup> *et al.* qui ne portait pas sur une population de patients atteints

<sup>51</sup> Banz *et al.* Comparison of treatment costs of grade 3/4 adverse events associated with erlotinib or pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) in Germany, France, Italy, and Spain. Lung Cancer. 2011

de mélanome avancé mais sur le cancer du poumon. La transposabilité de ces coûts n'a pas été discutée par l'industriel. Cette étude mettait en évidence l'impact très important des coûts des hospitalisations dans les trois pays étudiés (France, Espagne et Italie) ainsi que la variation des coûts liés aux événements de grade  $\geq 3$  en fonction du type de cancer, des traitements, de la population, de la méthode de collecte des données, du mode de prise en charge et de remboursement.

Pour les deux sources de données, la valorisation des coûts selon le mode de prise en charge n'est pas renseignée.

Au total, les coûts par événement indésirable grave (de grade 3 à 5) pris en compte dans le modèle semblent sous-évalués en raison :

- d'une sous-estimation des coûts des hospitalisations liées à ces événements ;
- d'une sous-estimation des ressources consommées correspondant à des événements de grades moins élevés que ceux du modèle.

Par ailleurs, la mesure, la valorisation et le calcul des coûts de prise en charge des événements indésirables chroniques n'appellent pas de remarque particulière en l'absence de données dans la littérature.

Enfin, il est regrettable que l'étude AMEL n'ait pas permis d'identifier les ressources consommées liées à la survenue d'événements indésirables, en particulier les hospitalisations, dans la mesure où les traitements pris en compte sont différents de ceux évalués dans le modèle (en première ligne de traitement, sur les 250 patients inclus, 25 patients ont été traités par ipilimumab et 1 patient par pembrolizumab).

#### *Coûts de suivi associés à la prise en charge et à l'évolution de la maladie*

Les consommations de soins collectées dans l'étude AMEL ont été utilisées pour mesurer les coûts de suivi associés à la prise en charge et à l'évolution de la maladie qui dépendent du statut du traitement (traitement ou non) et de l'état de santé (pré ou post-progression et décès) et ce, de façon indépendante du traitement reçu :

- hospitalisations pour « chirurgie », « autres », « soins palliatifs » ;
- tests d'imagerie médicale : scanner cérébral, TEP scan, scan TAP, IRM et échographie ;
- séances de radiothérapies ;
- distance kilométrique pour les séances de radiothérapie.

Les coûts de suivi, sont indépendants du traitement reçu et comprennent généralement le suivi clinique (principalement, les consultations), le suivi par imagerie et le bilan biologique. Les coûts pris en compte sont donc incomplets, les consultations et les bilans biologiques n'étant pas pris en compte. L'industriel justifie la non prise en compte des coûts des consultations par le fait que les dates n'étaient pas renseignées dans l'étude AMEL, ce qui ne permettait pas d'associer cette ressource aux états de santé du modèle « survie sans progression » et « survie post-progression ». Cependant, ces coûts auraient pu être estimés à partir des recommandations de prise en charge de l'INCa et de la HAS, des données de la littérature, des données de registre français (cohorte MELBASE), et valorisés à partir de sources françaises : classification commune des actes médicaux, table nationale de biologie, nomenclature générale des actes professionnels et tarifs conventionnels de l'Assurance maladie. Ceci ne constitue cependant pas une réserve importante dans la mesure où ces coûts ont été omis pour l'ensemble des traitements évalués.



Les motifs d'hospitalisations en relation avec le traitement reçu (administration ou gestion d'un événement indésirable) n'ont pas été retenus afin de ne pas générer de double compte avec les consommations de soins liées au traitement.

Les séances de radiothérapie peuvent être dépendantes du traitement reçu. Dans le cadre de l'étude AMEL, la radiothérapie était associée à un traitement (par chimiothérapie ou thérapie ciblée) dans 20,0% des cas en 1<sup>ère</sup> ligne et 21,2% des cas en 2<sup>ème</sup> ligne. Il a été considéré que les séances de radiothérapies étaient administrées en tant que soins de support ; ce poste de coût a donc été comptabilisé comme un coût lié à l'état de santé du patient et non lié au traitement, ce qui est discutable. Cependant, compte tenu des effectifs de patients relativement faibles pour chaque traitement et des proportions comparables entre les traitements administrés, la proportion totale a été appliquée à l'ensemble des comparateurs, ce qui est un choix conservateur.

Le modèle doit être alimenté par un coût hebdomadaire lié à l'état de santé « survie sans progression », « survie post-progression » et à l'événement « décès ». Dans l'étude AMEL, les consommations de soins sont comptabilisées par ligne de traitement mais de façon indépendante et les données ne permettent pas de reconstituer les consommations de soins en fonction d'une trajectoire de traitement. L'étude AMEL ne permet pas non plus d'établir de correspondance directe entre les consommations de soins par état de santé.

A priori, les auteurs ont fait l'hypothèse que les consommations de soins reçues lors du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne avant la progression (depuis l'initiation du traitement jusqu'à 3 semaines avant la progression, progression exclue) correspondent à l'état de santé « survie sans progression » et les consommations de soins reçues après la progression (3 semaines avant la progression elle-même jusqu'à 12 semaines avant le décès du patient) correspondent à l'état de santé « post-progression ». L'état de santé « décès » a été valorisé à partir des ressources consommées dans les 12 semaines qui précèdent le décès des patients. Les dates définissant le début et la fin des périodes correspondant aux états de santé « survie sans progression », « survie post-progression » ou à l'événement « décès » ont ainsi été définies pour chaque patient de l'étude AMEL sur la base de règles ci-dessus.

Selon les hypothèses simplificatrices de la structure du modèle « *après la progression aucun autre traitement actif n'est administré et les patients reçoivent des soins palliatifs* ». Les auteurs ont justifié ce choix par le fait qu'une analyse évaluant les séquences de traitement repose sur de nombreuses hypothèses augmentant fortement l'incertitude autour du résultat.

Or, d'après la définition des périodes et des événements (Figure 17), les consommations de soins correspondant à l'état de santé « survie post-progression » sont les consommations de soins liées à la progression elle-même (après un traitement de première ligne) et survenant après la progression ; le marqueur de début de la période étant 3 semaines avant la date de progression et le marqueur de fin étant la date de début de fin de vie. L'hypothèse simplificatrice sur la structure du modèle qui consiste à ne pas considérer de traitement actif après progression de la maladie, les patients étant alors en soins palliatifs, est en incohérence avec l'approche décrite ci-dessus dans la mesure où les coûts considérés après progression semblent être liés aux lignes de traitements actifs des patients de l'étude AMEL (ressources consommées depuis la progression en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement jusqu'à 12 semaines avant le décès). De plus, l'hypothèse faite de ne pas attribuer de traitement après progression de la maladie en appliquant uniquement un coût d'hospitalisation en soins palliatifs à tous les patients post-progression sur toute la durée de survie post-progression est en faveur du produit évalué.

Aucune analyse de sensibilité en scénario appliquant un traitement actif après progression n'a été réalisée en analyse complémentaire. Il existe donc une incertitude dans l'estimation



des coûts liés aux états de santé que les analyses de sensibilité ne permettent pas de documenter.

Les consommations de soins liées à l'hospitalisation, à l'imagerie, à la radiothérapie et aux transports ont été estimées sur la base des données de l'étude AMEL, selon qu'elles étaient associées à la période « pré-progression » ou « post-progression ». Elles ont été distinguées des coûts liés au traitement.

Pour chacun des postes de coûts, la méthode de mesure et de valorisation des coûts est clairement présentée et n'appelle pas de remarque particulière à l'exception du nombre moyen de jours d'hospitalisation par semaine pour soins palliatifs de 0,013 dans l'état de santé survie sans progression qui est incohérent avec la définition même des états de santé du modèle. L'impact de ce chiffre sur les résultats devrait d'être cependant très limité.

➤ **Résultats de l'analyse de coût**

La présentation des résultats de l'analyse de coût manque de précision sur l'horizon temporel et le taux d'actualisation considérés.

## 6. Présentation des résultats et analyses de sensibilité

### 6.1 Présentation par les auteurs

#### ➤ Résultats de l'étude médico-économique

Les auteurs présentent les résultats de l'analyse de référence, réalisée sur un horizon temporel de 20 ans, dans une perspective collective, avec un taux d'actualisation de 4%, pour un prix revendiqué du pembrolizumab de ████████ € PPTTC.

#### - Chez les patients naïfs d'ipilimumab

Compte tenu de la non-validité des résultats de survie globale des traitements autres que pembrolizumab et ipilimumab, seuls les RDCR vs ipilimumab sont rapportés.

En 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, quel que soit le statut BRAF, le RDCR de pembrolizumab vs ipilimumab est de 89 818 € par QALY gagné et de 69 886 € par année de vie gagnée.

En 2<sup>ème</sup> ligne de traitement après un anti-BRAF, chez les patients BRAF muté, le RDCR de pembrolizumab vs ipilimumab est de 59 895 € par QALY gagné et de 45 363 € par année de vie gagnée.

#### - Chez les patients prétraités par ipilimumab

Le RDCR de pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie est de 78 428 € par QALY gagné et de 51 857 € par année de vie gagnée.

#### ➤ Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

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

### Analyses de sensibilité déterministes

#### Chez les patients naïfs d'ipilimumab

Les analyses de sensibilité déterministes ont porté sur les paramètres suivants :

- Le taux d'actualisation : 0% et 6%
- Le poids moyen des patients : 2,5<sup>ème</sup> et 97,5<sup>ème</sup> percentiles de la loi normale utilisée en analyse probabiliste et estimée à partir des données de l'étude AMEL
- Les données d'utilité :
  - en survie sans progression
  - en survie post progression
  - en survie sans progression avec effets indésirables
  - en survie sans progression sans effet indésirable

L'analyse testait les 2,5<sup>ème</sup> et 97,5<sup>ème</sup> percentiles des lois bêta utilisées en analyse probabiliste et estimées à partir des données des essais cliniques.

- Les coûts de prise en charge
  - Le coût du décès
  - Le coût par semaine de survie sans progression
  - Le coût par semaine de la post-progression
- Les coûts des effets indésirables
  - Anémie
  - Colites
  - Diarrhées
  - Dyspnées

- Troubles endocriniens
- Fatigue
- Leucopénie
- Neutropénies

Pour les coûts, l'analyse testait les 2,5<sup>ème</sup> et 97,5<sup>ème</sup> percentiles des loi log-normale utilisées en analyse probabiliste et estimées à partir des données de l'étude AMEL.

- Les paramètres des lois utilisées pour extrapoler les données de survie sans progression après 13 semaines (et jusqu'à 20 ans) de pembrolizumab et d'ipilimumab

L'analyse ne testait pas d'autres familles de lois mais les bornes de l'intervalle de confiance à 95% des estimations des paramètres de la loi utilisée en analyse de référence.

- L'effet traitement relatif pembrolizumab vs ipilimumab appliqué entre 13,8 mois et 6,2 ans à la courbe de survie globale d'ipilimumab utilisée comme référence (et estimée à partir des données de la littérature) : bornes de l'intervalle de confiance du HR de l'essai KEYNOTE-006 et bornes des intervalles de crédibilité des trois paramètres de la loi de Gompertz du HR estimée dans la méta-analyse.

Le Tableau 42 présente les paramètres de survie estimés en analyse de référence et ceux testés en analyses de sensibilité déterministes.

**Tableau 42.** Paramètres de survie testés en analyses de sensibilité déterministes

Paramètres	Analyse de référence	Analyse de sensibilité déterministe
<b>Survie sans progression de 13 semaines à 20 ans</b>		
SSP de pembrolizumab après 13 semaines	Loi de Weibull	Paramètres de la loi de Weibull utilisée en analyse de références Bornes de l'IC à 95% des estimations
SSP d'ipilimumab après 13 semaines	Loi log-normale	Paramètres de la loi log-normale utilisée en analyse de références Bornes de l'IC à 95% des estimations
SSP de nivolumab ± ipilimumab	Fonction du HR vs pembrolizumab (loi de Gompertz) de la méta-analyse ?	—
SSP des autres comparateurs	Fonction du HR vs pembrolizumab (loi de Gompertz) de la méta-analyse	—
<b>Survie globale de 13,8 mois à 6,2 ans</b>		
SG d'ipilimumab	Courbe de Schadendorf	—
SG de pembrolizumab	HR vs ipilimumab de l'essai KEYNOTE-006	Bornes de l'IC à 95% du HR estimé dans l'essai
		Paramètres de la loi de Gompertz du HR vs ipilimumab de la méta-analyse Bornes de l'ICr à 95% des estimations
SG des autres comparateurs	Fonction du HR vs pembrolizumab (loi de Gompertz) de la méta-analyse	—

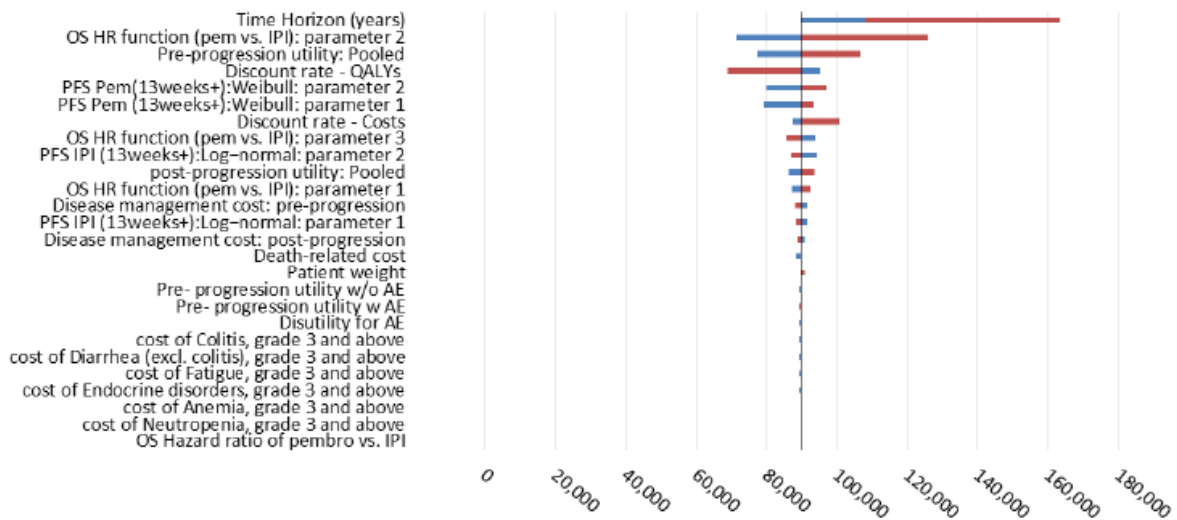
**Abréviations :** SG : Survie globale, SSP : Survie sans progression, HR : Hazard ratio, IC : intervalle de confiance, ICr : intervalle de crédibilité

Chez les patients en 1<sup>ère</sup> ligne, parmi les paramètres testés, ceux ayant le plus d'influence sur le RDCR de pembrolizumab vs ipilimumab sont :

- l'extrapolation de la SG de pembrolizumab : la prise en compte de l'incertitude sur le HR pembrolizumab vs ipilimumab de la méta-analyse peut entraîner une augmentation de 40% du RDCR (soit environ 126 000€ par QALY gagné par rapport à ipilimumab) ;

- le taux d'actualisation pour les QALY : l'utilisation d'un taux de 0% entraîne une diminution de 23% du RDCR (soit environ 60 100€ par QALY) ;
- l'utilité en survie sans progression : l'utilisation de la borne inférieure de l'estimation (0,64) entraîne une augmentation de 19% du RDCR (soit environ 106 800€ par QALY) ;
- le taux d'actualisation pour les coûts : l'utilisation d'un taux de 0% entraîne une augmentation de 12% du RDCR (soit environ 100 600€ par QALY) ;
- l'extrapolation des données de SSP de pembrolizumab : la prise en compte de l'incertitude autour des paramètres de la loi utilisée s'accompagne d'une variation du RDCR entre -11% et +8% (soit entre 79 500 et 96 900 € par QALY).

**Figure 18.** Graphique de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe pembrolizumab vs ipilimumab chez les patients naïfs d'ipilimumab en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement



Bleu : borne haute – Rouge : borne basse

Source : rapport technique de l'industriel

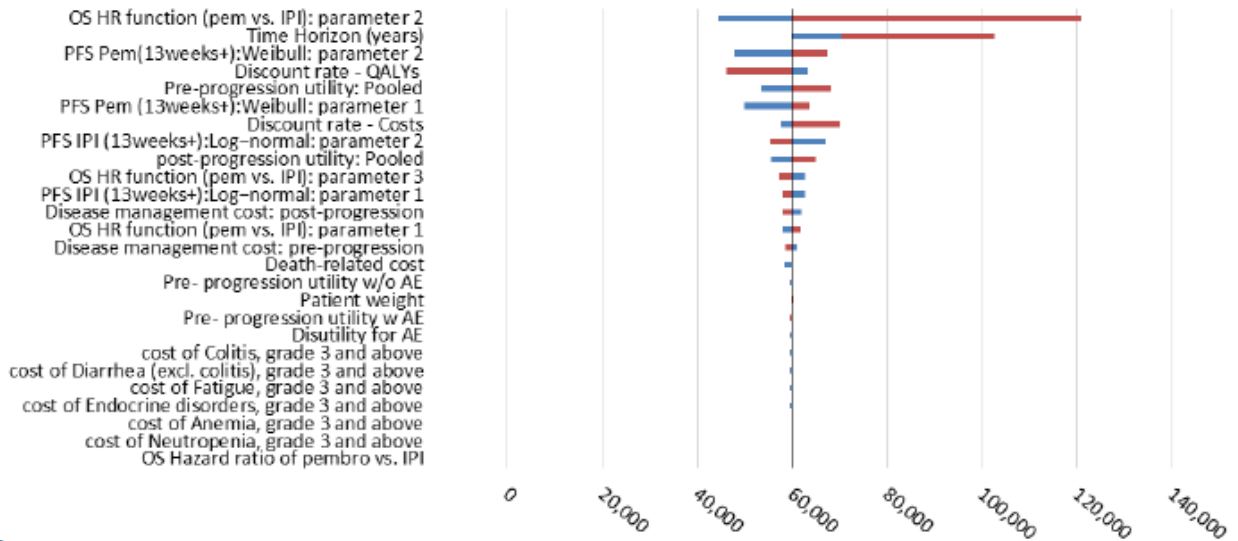
Chez les patients en 2<sup>ème</sup> ligne après un inhibiteur BRAF, parmi les facteurs testés, ceux ayant le plus d'influence sur le RDCR de pembrolizumab vs ipilimumab étaient :

- l'extrapolation de la SG de pembrolizumab : la prise en compte de l'incertitude sur le HR pembrolizumab vs ipilimumab de la méta-analyse peut entraîner une augmentation de 102% du RDCR (soit environ 120 900€ par QALY gagné par rapport à ipilimumab) ;
- le taux d'actualisation pour les QALYs : l'utilisation d'un taux de 0% entraîne une diminution de 23% du RDCR (soit environ 46 200€ par QALY) ;
- l'extrapolation des données de SSP de pembrolizumab : le RDCR varie de -20% à +13% (soit entre 47 800€ et 67 500€ par QALY) selon qu'est utilisée, respectivement, la borne supérieure ou inférieure de l'estimation du paramètre d'échelle de la loi de Weibull modélisant les données ;
- le taux d'actualisation des coûts : l'utilisation d'un taux de 0% entraîne une augmentation de 17% du RDCR (soit environ 70 100€ par QALY) ;

- l'utilité en survie sans progression : la prise en compte de l'incertitude fait varier le RDCR entre -11% et 14% (soit entre 53 500€ et 68 000€ par QALY)

- l'extrapolation des données de SSP d'ipilimumab : le RDCR varie de -7% à +12% (soit de 55 500€ à 67 000€ par QALY) selon qu'est utilisée, respectivement, la borne inférieure ou supérieure de l'estimation du paramètre d'échelle de la loi log-normale modélisant les données.

**Figure 19.** Graphique de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe pembrolizumab vs ipilimumab chez les patients naïfs d'ipilimumab en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement



Source : rapport technique de l'industriel

**Tableau 43.** Impact des analyses déterministes sur le RDCR vs ipilimumab dans la population des patients naïfs d'ipilimumab : paramètres faisant varier le RDCR de plus de 5%

Paramètres	RDCR vs ipilimumab en € par QALY (variation par rapport à l'analyse de référence en %)	
	1 <sup>ère</sup> ligne, quel que soit le statut BRAF Référence = 89 818€ par QALY	2 <sup>ème</sup> ligne, BRAF muté Référence = 59 895€ par QALY
<b>Taux d'actualisation des QALYs</b>		
0%	69 144 (-23%)	46 187 (-23%)
6%	95 217 (+6%)	63 463 (+6%)
<b>Taux d'actualisation des coûts</b>		
0%	100 596 (+12%)	70 107 (+17%)
<b>Extrapolation de la survie sans progression de pembrolizumab sur tout l'horizon temporel : paramètres de la loi de Weibull</b>		
Borne inférieure du paramètre 1	Variation < 5%	63 580 (+6,2%)
Borne supérieure du paramètre 1	79 479 (-11,5%)	49 850 (-16,8%)
Borne inférieure du paramètre 2	96 898 (+7,8%)	67 448 (+12,6%)
Borne supérieure du paramètre 2	80 038 (-10,9%)	47 804 (-20,2%)
<b>Extrapolation de la survie sans</b>		

<b>progression d'ipilimumab sur tout l'horizon temporel</b> : paramètres de la loi log-normale		
Borne inférieure du paramètre 2	Variation < 5%	55 467 (-7,4%)
Borne supérieure du paramètre 2	94 425 (+5,1%)	67 071 (+12,0%)
<b>Extrapolation des données de survie globale de pembrolizumab (entre 60 sem et 6,2 ans)</b> : paramètres de la fonction du HR pembrolizumab vs ipilimumab		
Borne inférieure du paramètre 2	125 984 (+40,3%)	120 867 (+102%)
Borne supérieure du paramètre 2	71 610 (-20,3%)	44 374 (-25,9%)
<b>Utilité en survie sans progression</b>		
Borne inférieure = 0,64	106 769 (+18,9)	68 023 (+13,6%)
Borne supérieure = 0,96	77 512 (-13,7%)	53 503 (-10,7%)
<b>Utilité en survie post-progression</b>		
Borne inférieure = 0,64	Variation < 5%	65 044 (+8,6%)
Borne supérieure = 0,96	Variation < 5%	55 502 (-7,3%)

### Chez les patients prétraités par ipilimumab

Pour la sous-population de patients prétraités par ipilimumab, les analyses de sensibilité déterministes ont porté sur les paramètres suivants :

- Le taux d'actualisation : 0% et 6% ;
- Le poids moyen des patients : 2,5<sup>ème</sup> et 97,5<sup>ème</sup> percentiles de la loi normale utilisée en analyse probabiliste ;
- Les paramètres des lois de Gompertz utilisées pour extrapoler les données de survie sans progression entre la 13<sup>ème</sup> semaine et 20 ans : bornes de l'intervalle de confiance à 95% des estimations des paramètres des lois utilisée en analyse de référence ;
- Le HR de survie globale chimiothérapie vs pembrolizumab obtenue par la méthode 2-stage : bornes de l'intervalle de confiance du HR
- Le HR de survie globale chimiothérapie vs pembrolizumab obtenue par la IPCW : bornes de l'intervalle de confiance
- Les données d'utilité dans les deux populations
  - en survie sans progression
  - en survie post progression
  - en survie sans progression avec effets indésirables
  - en survie sans progression sans effet indésirable

Les bornes testées correspondaient aux 2,5<sup>ème</sup> et 97,5<sup>ème</sup> percentiles de la loi bêta utilisée en analyse probabiliste.

- Les coûts de prise en charge
  - Le coût du décès
  - Le coût par semaine de survie sans progression
  - Le coût par semaine de la post-progression

Les bornes testées correspondaient aux 2,5<sup>ème</sup> et 97,5<sup>ème</sup> percentiles de la loi log-normale utilisée en analyse probabiliste.

- Les coûts des effets indésirables
  - Anémie
  - Colites

- Diarrhées
- Dyspnées
- Troubles endocriniens
- Fatigue
- Leucopénie
  
- Neutropénies

Les bornes testées correspondaient aux 2,5<sup>ème</sup> et 97,5<sup>ème</sup> percentiles de la loi log-normale utilisée en analyse probabiliste.

En analyse de référence, le RDCR de pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie est de 78 428€ par QALY gagné. Parmi les paramètres testés, ceux ayant le plus d'influence sur le RDCR de pembrolizumab vs ipilimumab sont :

- le taux d'actualisation des QALY : l'utilisation d'un taux de 0% entraîne une diminution de 23,8% du RDCR (59 173€ par QALY) et celle d'un taux de 6% une augmentation de 12,7% (88 358€ par QALY) ;

- le HR de la SG (méthode 2-stage) : le RDCR varie de -8% (71 434€ par QALY) à +11,4% (87 383€ par QALY) selon qu'est utilisée la borne inférieure de l'intervalle de confiance du HR (égale à 0,45) ou supérieure (égale à 0,88) ;

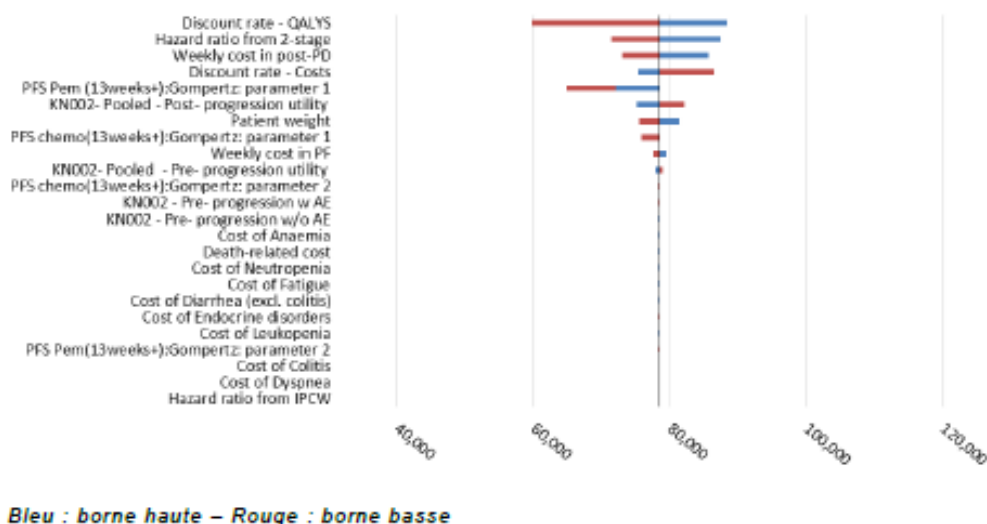
- le taux d'actualisation des coûts : l'utilisation d'un taux de 0% entraîne une augmentation de 10,3% du RDCR (86 528€ par QALY) et celle d'un taux de 6% une diminution de 3,5% (75 355 € par QALY)

- le coût hebdomadaire associé à l'état de santé survie post-progression: l'utilisation de la borne inférieure de l'estimation (182€) entraîne une diminution de 7% du RDCR (72 984€ par QALY) et l'utilisation de la borne supérieure (396€), une augmentation de 9% du RDCR (85 673€ par QALY) ;

- l'extrapolation des données de SSP de pembrolizumab : la prise en compte de l'incertitude autour de l'estimation d'un des deux paramètres de la loi de Gompertz utilisée pour extrapoler les données de SSP s'accompagne d'une diminution du RDCR que ce soit la borne inférieure (diminution de 17,3% avec un RDCR de 64 855€ par QALY) ou supérieure (diminution de 8,2% avec un RDCR de 72 012€ par QALY).



**Figure 20.** Graphique de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe pembrolizumab vs chimiothérapie chez les patients prétraités par ipilimumab



Source : rapport technique de l'industriel

**Tableau 44.** Impact des analyses déterministes sur le RDCR vs ipilimumab dans la population des patients prétraités par ipilimumab : paramètres faisant varier le RDCR de plus de 5%

Paramètres	RDCR vs chimiothérapie en € par QALY (variation par rapport au RDCR de l'analyse de référence de 78 428€ par QALY)
<b>Taux d'actualisation des QALYS</b>	
0%	59 713 (-23,8%)
6%	88 358 (+12,7%)
<b>Taux d'actualisation des coûts</b>	
0%	86 528 (+10,3%)
<b>Extrapolation de la survie sans progression de pembrolizumab sur tout l'horizon temporel : paramètres de la loi de Gompertz</b>	
Borne inférieure du paramètre 1	64 855 (-17,3%)
Borne supérieure du paramètre 1	75 012 (-8,2%)
<b>Estimation de la survie globale de pembrolizumab : HR pembrolizumab vs chimiothérapie (méthode 2-stage)</b>	
Borne inférieure =0,44	71 434 (-8,9%)
Borne supérieure =0,88	87 833 (+11,4%)
<b>Coût hebdomadaire de la prise en charge en « survie post-progression »</b>	
Borne inférieure = 182	72 984 (-6,9%)
Borne supérieure = 396	85 673 (+9,2%)

### Analyse de sensibilité probabiliste

#### Chez les patients naïfs d'ipilimumab

Les résultats de l'analyse probabiliste ne peuvent pas être exploités.

#### Chez les patients prétraités par ipilimumab

Les paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité probabiliste sont :

- le poids des patients ;
- les données d'utilité ;
- les données de coûts ;
- le HR de la survie globale pembrolizumab vs chimiothérapie obtenu par la méthode two-stage.

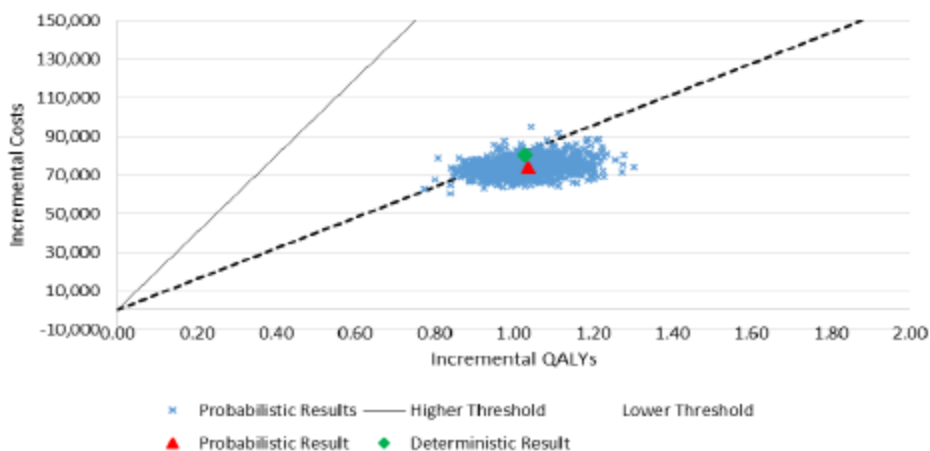
Les familles de lois et les méthode de détermination pour le poids, les utilités et les coûts sont les mêmes que pour la population de patients naïfs.

Les lois de distribution sont rapportées avoir été sélectionnées selon les recommandations de Briggs et al.<sup>52</sup> Les familles de loi étaient les suivantes : des lois Gamma pour les HR, une loi Normale pour le poids, des lois Bêta pour les utilités et des lois log-normale pour les coûts. Les paramètres de ces lois ont été déterminés à partir des essais cliniques pour les utilités et à partir des données de l'étude AMEL pour le poids des patients et les coûts. Les paramètres de la loi Gamma du HR 2 stage sont rapportés avoir été estimés à partir des données de l'essai clinique KEYNOTE-002.

Les résultats de l'analyse probabiliste sont présentés sous la forme d'un nuage de points représentant les résultats des différentes simulations conduites et d'une courbe d'acceptabilité.

Sur le nuage de points, on constate une variation de la différence de QALYS pembrolizumab vs chimiothérapie comprise entre 0,8 et 1,3 et une variation de la différence de coûts entre 60 000 et 90 000€.

**Figure 21.** Analyse de sensibilité probabiliste dans la population de patients prétraités par ipilimumab – nuage de points (Source : dossier technique de l'industriel)

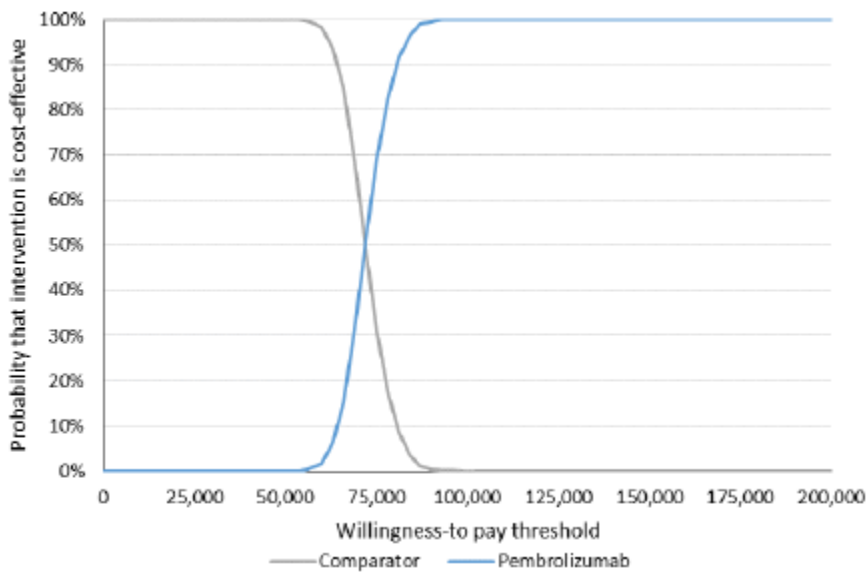


<sup>52</sup> Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford University Press

Source : rapport technique fourni par l'industriel

Sur la courbe d'acceptabilité, on peut lire que pembrolizumab a une probabilité d'au moins 80% d'être efficient à partir d'une propension à payer de l'ordre de 78 000€ par QALY. En deçà d'une propension à payer de 50 000€ par QALY, la probabilité d'être efficient de pembrolizumab est nulle.

**Figure 22.** Courbe d'acceptabilité chez les patients prétraités par ipilimumab



Source : rapport technique fourni par l'industriel

### Analyses de sensibilité complémentaires

Les auteurs réalisent des analyses de sensibilité complémentaires en modifiant les paramètres suivants :

#### Paramètres testés dans les deux populations de patients

- Modification de l'horizon temporel à 5, 10, 15 et 30 ans
- Modification du prix de pembrolizumab : -50% (██████ €), -25% (██████ €) et +50% (██████ €) du prix revendiqué
- Modification du coût des traitements en considérant des pertes pour les produits administrés par voie intraveineuse : pour chaque traitement, les catégories de poids correspondant à l'utilisation de nombre entier de flacons ont été estimés (ex : pour le pembrolizumab, 2 flacons sont nécessaires au traitement de patients de moins de 50 kg, 3 flacons pour les patients de 50 à 75kg, etc.) et les distributions de poids selon ces catégories ont été générées à partir de l'étude AMEL afin de calculer le nombre total de flacons nécessaires au traitement de la cohorte.
- Modification de la durée de traitement de pembrolizumab pour les patients dont la maladie n'a pas progressé après 24 mois de traitement: deux scénarios sont testés, soit le traitement par pembrolizumab est administré de façon continue tant qu'il n'y a pas de progression de la maladie ou de toxicité intolérable (hypothèse conforme au RCP), soit le traitement par pembrolizumab est arrêté à 24 mois pour tous les patients concernés.

#### Paramètres testés dans la population de patients naïfs d'iplimumab seulement

- Modification du prix de nivolumab : [REDACTED] et prix équivalent d'acquisition entre pembrolizumab et nivolumab
- Modification du prix de trametinib : [REDACTED]
- Estimation des données de survie globale de pembrolizumab : utilisation d'une loi log-normale à la place de la courbe de Kaplan-Meier sur la durée de suivi de l'essai (60 semaines)
- Extrapolation des données de survie sans progression de pembrolizumab: utilisation d'une loi exponentielle la place de la loi de Weibull
- Une étude de minimisation de coût : compte-tenu de la proximité de pembrolizumab et nivolumab sur la frontière d'efficacité et de l'incertitude entourant les données de SG disponibles pour nivolumab vs ipilimumab, une analyse de coût-minimisation, prenant l'hypothèse d'un HR égal à 1 de nivolumab vs pembrolizumab en termes de SSP et de SG, est proposée.
- Modification du taux d'événements indésirables : suite à l'échange technique, l'industriel a testé un scénario où le taux d'événements indésirables était doublé pour tous les traitements.

Paramètres testés dans la population de patients prétraités par ipilimumab seulement

- Modification du taux d'actualisation à 2,5%
- Estimation des données de survie globale : sans ajustement sur le cross-over (analyse en ITT) et en utilisant les deux autres méthodes d'ajustement envisagées (RPSFT et ICPW) ;
- Estimation des données de survie globale de pembrolizumab : utilisation d'une loi log-normale à la place de la courbe de Kaplan-Meier sur la durée de suivi de l'essai (48 semaines) ;
- Extrapolation des données de survie sans progression : utilisation de quatre autres modèles paramétriques: lois exponentielle, log-normale, log-logistique et de Weibull.

Le Tableau 45 présente les paramètres estimés en analyse de référence et ceux testés en analyses de sensibilité complémentaires.

**Tableau 45.** Paramètres testés en analyse de sensibilité complémentaires

Paramètres	Analyse de référence	Analyses complémentaires
<b>Analyses concernant les 2 populations d'analyse</b>		
Horizon temporel	20 ans	5, 10,15 et 30 ans
Prix de pembrolizumab	[REDACTED] € PPTTC	Variations de prix testées : <ul style="list-style-type: none"> <li>• -50% : [REDACTED] €</li> <li>• -25% : [REDACTED] €</li> <li>• +50% : [REDACTED] €</li> </ul>
Pertes de produits (administrés uniquement par IV)	Non : partage de flacon	Oui : aucun partage de flacon
<b>Analyses concernant uniquement la population des patients naïfs d'ipilimumab</b>		
Durée du traitement par pembrolizumab chez les patients dont la maladie n'a pas progressé après 24 mois de traitement	Conforme au protocole de l'essai KEYNOTE 006	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Continuation du traitement jusqu'à progression (conforme au RCP)</li> <li>- Arrêt du traitement à 24 mois pour tous les patients sans progression</li> </ul>

Prix de nivolumab	██████ €/mg (coût de traitement équivalent à pembrolizumab chez les patients BRAF non muté en 1 <sup>ère</sup> ligne)	Variations de prix testées : -- ██████ - Prix d'acquisition équivalent entre pembrolizumab et nivolumab
Prix de trametinib	██████ USA	- ██████
Prix de nivolumab et de trametinib		Combinaison : ██████ ██████ et diminution de 20% du prix de trametinib
Etude de minimisation de coût vs nivolumab	Etude coût-efficacité par rapport à l'ensemble des alternatives	HR nivolumab vs pembrolizumab = 1 pour la SSP et la SG.
Estimation de la survie globale de pembrolizumab sur la durée de l'essai	Courbe de Kaplan-Meier	Modèle paramétrique : loi log-normale
Extrapolation de la survie sans progression de pembrolizumab	Loi de Weibull	Loi Exponentielle
Taux d'événements indésirables	Pourcentages des EI de grade $\geq 3$ observés dans les essais cliniques dans plus de 3% des cas pour au moins un comparateur	Doublement des pourcentages d'EI
<b>Analyses concernant uniquement la population des patients prétraités par ipilimumab</b>		
Taux d'actualisation	4%	Taux de 2,5%
Estimation de la survie globale de la chimiothérapie vs pembrolizumab	Ajustement sur le cross-over par la méthode 2-stage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucun ajustement : analyse en Intention de traiter (ITT)</li> <li>• Autres méthodes d'ajustement : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ RPSFT</li> <li>○ IPCW</li> </ul> </li> </ul>
Estimation de la survie globale de pembrolizumab sur la durée de l'essai	Courbe de Kaplan-Meier	Modèle paramétrique : loi log-normale
Extrapolation de la survie sans progression de pembrolizumab et de la chimiothérapie	Loi de Gompertz	Lois : Exponentielle, log-normale, log-logistique, de Weibull

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

Seules deux analyses en scénario sont accompagnées d'une analyse probabiliste : l'analyse, chez les patients naïfs d'ipilimumab, sur la diminution de 25% du prix de pembrolizumab et celle sur l'horizon temporel de 30 ans.

### Résultats des analyses complémentaires chez les patients naïfs d'ipilimumab

Compte tenu des réserves méthodologiques sur l'estimation des données de survie des comparateurs autres qu'ipilimumab, seuls des résultats partiels portant sur les RDCR vs ipilimumab sont rapportés (cf. Tableau 46).

Les paramètres ayant le plus d'impact sont :

- l'horizon temporel : à 5 ans, le RDCR est augmenté de 82% en 1<sup>ère</sup> ligne et de 77% en 2<sup>ème</sup> ligne. A 10 ans, l'augmentation du RDCR est de l'ordre de 20% quelle que soit la ligne de traitement. A partir de 15 ans l'impact sur le RDCR est faible (maximum 5%).

- le prix de pembrolizumab : une diminution du prix de 25% conduit à une diminution du RDCR de 33% quand le traitement est utilisé en 1<sup>ère</sup> ligne et de 55% en 2<sup>ème</sup> ligne. Quand le prix est diminué de moitié, le RDCR en 1<sup>ère</sup> ligne est diminué de 66% et en 2<sup>ème</sup> ligne, ipilimumab est plus cher et moins efficace que pembrolizumab. Quand le prix est doublé, le RDR augmente de plus de 70% en 1<sup>ère</sup> ligne et il est doublé en 2<sup>ème</sup> ligne.

- la durée de traitement de pembrolizumab : lorsque le traitement est administré jusqu'à progression, le RDCR vs ipilimumab augmente de 87% chez les patients en 1<sup>ère</sup> ligne et de 155% chez les patients en 2<sup>ème</sup> ligne. Dans les deux cas il est supérieur à 150 000 € par QALY gagné par rapport à ipilimumab. L'hypothèse d'un traitement d'une durée maximum de 24 mois, conduit à une diminution du RDCR de l'ordre de 20% pour les deux lignes de traitement par rapport à l'analyse de référence.

L'hypothèse de gaspillage avec partage de flacons des traitements administrés en IV a un impact modéré sur le RDCR vs ipilimumab. Il est augmenté de l'ordre de 15% avec respectivement un coût de 105 384€ par QALY gagné en 1<sup>ère</sup> ligne et de 68 188 € par QALY gagné en 2<sup>ème</sup> ligne.

Les choix faits en analyse de référence concernant la modélisation des données de survie avaient soit un impact limité sur le RDCR vs ipilimumab (augmentation inférieure à 10%) soit étaient conservateur.

**Tableau 46.** Impact des analyses de sensibilité complémentaires sur le RDCR vs ipilimumab dans la population des patients naïfs d'ipilimumab

Paramètres	RDCR vs ipilimumab en € par QALY (variation par rapport à l'analyse de référence en %)	
	1 <sup>ère</sup> ligne, quel que soit le statut BRAF Référence = 89 818€ par QALY	2 <sup>ème</sup> ligne, BRAF muté Référence = 59 895€ par QALY
<b>Horizon temporel</b>		
5 ans	163 144 (+82%)	105 799 (+77%)
10 ans	108 048 (+20%)	70 479 (+18%)
15 ans	94 700 (+5,5%)	62 667 (+4,5%)
30 ans	87 228 (-3%)	58 526 (-2%)
<b>Prix de pembrolizumab</b>		
-25%	60 231 (-33%)	26 888 (-55%)
-50%	30 644 (-66%)	Ipilimumab plus cher et moins efficace que pembrolizumab
+50%	154 136 (+72%)	123 498 (+106%)
<b>Règle d'arrêt</b>		
Traitement jusqu'à progression	167 655 (+87%)	152 613 (+155%)

Traitement jusqu'à 2 ans maximum	72 874 (-19%)	45 388 (-24%)
<b>Hypothèse de gaspillage</b> (absence de partage de flacons)	105 384 (+17%)	68 188 (+14%)
<b>Modélisation de la survie</b>		
Estimation de la survie globale sur la durée de l'essai (modèle log-normal vs courbe de KM)	64 297 (-28%)	39 338 (-34%)
Extrapolation de la survie sans progression de pembrolizumab (loi exponentielle)	93 900 (+4,5%)	65 590 (+9,5%)
<b>Pourcentages d'EI</b> doublés pour tous les traitements	RDCR non rapporté	RDCR non rapporté

### Résultats des analyses complémentaires chez les patients prétraités par ipilimumab (cf Tableau 47)

#### - Impact du taux d'actualisation de 2,5%

Un taux d'actualisation à 2,5% sur les coûts et les critères de santé a peu d'impact sur le RDCR de pembrolizumab vs chimiothérapie : 73 647€ par QALY, soit une diminution de 6% par rapport à l'analyse de référence.

#### - Impact de l'horizon temporel

Des horizons temporels plus courts, à 5 et 10 ans, ont un impact important sur le RDCR : à 5 ans, le RDCR de pembrolizumab vs chimiothérapie augmente de 83% (143 643€ par QALY) et à 10 ans, le RDCR augmente de 21% (95 220€ par QALY). Des horizons temporels de 15 ans et 30 ans ont peu d'impact sur le RDCR. Il est noté une incohérence dans les résultats, un horizon temporel de 15 ans ayant pour effet de diminuer le RDCR.

#### - Impact du prix de pembrolizumab

Des scénarios faisant varier le prix de pembrolizumab de -25% (soit PPTTC de ██████ €), -50% (soit PPTTC de ██████ €) et +50% (soit PPTTC de ██████ €) ont été conduits. Pour une diminution du prix de 25%, le RDCR diminue de 17% (65 086€ par QALY). Pour une diminution du prix de 50%, le RDCR diminue de 34% (51 744€ par QALY). Pour une augmentation du prix de 50%, le RDCR augmente de 34% (105 113€ par QALY).

- Impact de l'absence de partage de flacon pour les traitements administrés en injection intraveineuse : le RDCR de pembrolizumab vs chimiothérapie augmente de 11% (87 380€ par QALY).

#### - Impact de la durée du traitement

Le scénario dans lequel tous les patients sont traités jusqu'à progression génère une augmentation du RDCR de pembrolizumab vs chimiothérapie de 18% (92 827€ par QALY). Le scénario dans lequel la durée maximale de traitement est de 24 mois modifie peu le RDCR : diminution de 5% (74 711€ par QALY).

- Impact de la méthode d'ajustement pour estimer le HR de SG chimiothérapie vs pembrolizumab

Lorsque la méthode ICPW d'ajustement sur le cross-over est utilisée à la place de la méthode 2-stage, le RDCR de pembrolizumab vs chimiothérapie est augmenté de 2,1%.

Lorsqu'aucun ajustement n'est fait pour estimer le HR de la chimiothérapie vs pembrolizumab (analyse en ITT), le RDCR de pembrolizumab vs chimiothérapie est augmenté de 14,0%.

Lorsque la méthode RPFST d'ajustement sur le cross-over est utilisée à la place de la méthode 2-stage, le RDCR de pembrolizumab vs chimiothérapie est augmenté de 14,4%.

- Impact de la méthode d'estimation des données de SG de pembrolizumab sur la durée de l'essai : utilisation d'une loi log-Normale à la place de la courbe de Kaplan-Meier

Ce choix a pour effet de diminuer le RDCR de 10,9% par rapport à l'analyse principale.

- Impact de la méthode d'extrapolation des données de SSP

D'autres modèles paramétriques ont été testés pour estimer l'impact du choix du modèle d'extrapolation des données de SSP de pembrolizumab et la chimiothérapie sur le résultat de l'analyse. Le RDCR varie peu. Sa variation par rapport au RDCR de l'analyse de référence est de : +0,8% pour les modèles exponentielles, +1,6% avec les lois de Weibull, +0,4% avec les lois log-normales et -0,9% avec les lois log-logistiques.

Le Tableau 47 ci-dessous résume l'impact de l'ensemble des résultats des analyses de sensibilité complémentaires menées pour les patients naïfs de traitement.

**Tableau 47.** Impact de l'ensemble des analyses de sensibilité complémentaires pour la population des patients prétraités par ipilimumab

Paramètres	RDCR vs chimiothérapie en € par QALY (variation par rapport à l'analyse de référence de 78 428€ en %)
<b>Taux d'actualisation de 2, 5%</b>	73 647 (+6,1%)
<b>Horizon temporel</b>	
5 ans	143 643 (+83%)
10 ans	95 220 (+21%)
15 ans	74 711 (-4,7%)
30 ans	75 758 (-3,4%)
<b>Prix de pembrolizumab</b>	
-25%	65 086 (-17%)
-50%	51 744 (-34%)
+50%	105 113 (+34%)
<b>Règle d'arrêt</b>	
Traitement jusqu'à progression	92 827 (+18,4%)
Traitement jusqu'à 2 ans maximum	74 711 (-4,7%)
<b>Hypothèse de gaspillage</b> (absence de partage de flacons)	87 380 (+11,4%)
<b>Estimation du HR de survie globale</b> : ajustement sur le cross-over	
Analyse en ITT (pas d'ajustement)	77 800 (+14,1%)



Méthode ICPW	80 077 (+2,1%)
Méthode RPFST	89 734 (+14,4%)
<b>Modélisation de la survie globale de pembrolizumab</b> : Utilisation d'une loi log-Normale à la place de la courbe de Kaplan-Meier sur la durée de l'essai	69 870 (-10,9%)
<b>Extrapolation de la survie sans progression de pembrolizumab et de la chimiothérapie</b> : utilisation d'autres lois que la loi de Gompertz (Weibull, log-normale, log-logistique)	Variations comprises entre +0,4 % et +1,6%

### Analyse des limites et de la validité de l'étude

Suite à l'échange technique, les auteurs ont identifié une publication relative à l'étude MELODY<sup>53</sup> afin de valider leur modélisation. Elle correspond à une étude observationnelle rétrospective incluant 271 patients traités pour un mélanome de stade III/IV non résecable entre juillet 2005 et juin 2006.

Les auteurs indiquent cependant qu'il n'est pas possible de comparer les coûts inclus dans le modèle avec ceux de l'étude rétrospective européenne MELODY (portant sur l'impact économique du mélanome en France), le niveau de détail des coûts de cette étude ne permettant pas la comparaison.

En revanche, les résultats de cette étude ont permis de comparer les courbes de SSP et SG issues du modèle pour le traitement par chimiothérapie. Les auteurs précisent que la durée de SSP médiane sous chimiothérapie variait de 2,5 mois à 2,7 mois pour les estimations issues du modèle. Ces estimations ont été comparées aux résultats de l'étude MELODY où étaient observées des variations de 2 à 2,8 mois en fonction de la ligne de traitement. De même pour la SG, la durée médiane estimée par le modèle variait de 7,1 mois à 10,1 mois contre des variations de 5,3 mois à 9,5 mois dans l'étude MELODY.

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

### ➤ Résultats de l'étude médico-économique

Dans la sous-population de patients naïfs d'ipilimumab, compte tenu des réserves sur les estimations des SG et de la mauvaise calibration constatée du modèle, les résultats du modèle dans cette sous-population ne peuvent pas être considérés comme valides. Le modèle proposé ne permet donc pas d'analyser l'efficacité de pembrolizumab chez les patients naïfs d'ipilimumab. Néanmoins, cette réserve ne concernant pas l'estimation de l'effet traitement relatif sur la survie globale d'ipilimumab vs pembrolizumab, des résultats partiels en termes de RDCR de pembrolizumab vs ipilimumab ont été rapportés.

Dans la sous-population de patients prétraités par ipilimumab, le modèle proposé permet d'évaluer l'efficacité de pembrolizumab vs chimiothérapie.

<sup>53</sup> C. Bedane, M.T. Leccia, B. Sassolas, B. Bregman, C. Lebbé & on behalf of the French investigators of the MELODY study (2013) Treatment patterns and outcomes in patients with advanced melanoma in France, Current Medical Research and Opinion, 29:10, 1297-1305

## ➤ Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

### Analyses de sensibilité déterministes

#### Dans la population de patients naïfs d'ipilimumab

Dans le cadre de la présentation de résultats partiels de pembrolizumab vs ipilimumab, il est rapporté les facteurs dont les variations s'accompagnent de la plus forte variation du RDCR par rapport à l'analyse de référence. Ces facteurs concernent :

- l'extrapolation de la survie globale de pembrolizumab : le RDCR augmente jusqu'à 40% en 1<sup>ère</sup> ligne (126 000€ par QALY) et 102% en 2<sup>ème</sup> ligne (120 900€ par QALY) lorsque le HR issu de la méta-analyse est utilisé plutôt que le HR de l'essai KEYNOTE-006 et que l'incertitude sur ce HR est prise en compte ;
- un taux d'actualisation de 0% pour les QALYs qui s'accompagne d'une diminution du RDCR de 23% dans les deux lignes de traitement ;
- l'utilité dans l'état survie sans progression : la valeur basse de l'estimation s'accompagne d'une augmentation du RDCR de 19% en 1<sup>ère</sup> ligne et 13% en 2<sup>ème</sup> ligne ;
- l'extrapolation de la survie sans progression de pembrolizumab : la prise en compte de l'incertitude sur l'estimation des paramètres de la loi utilisée fait varier le RDCR jusqu'à -11% en 1<sup>ère</sup> ligne et -20% en 2<sup>ème</sup> ligne.

Concernant l'extrapolation de la survie globale de pembrolizumab entre 60 semaines et 6,2 ans (extrapolation faite à partir de la courbe d'ipilimumab donc fondée sur le HR de pembrolizumab vs ipilimumab), malgré l'impact important de la variation des paramètres utilisés pour cette extrapolation, les auteurs ne discutent pas leur choix d'avoir utilisé en analyse de référence le HR pembrolizumab vs ipilimumab estimé à partir de l'essai KEYNOTE-006 plutôt que celui estimé à partir de la méta-analyse (qui a été par ailleurs utilisé pour les autres comparateurs). Lorsque les auteurs testent en analyse de sensibilité, les bornes de l'intervalle de confiance du HR estimé à partir de l'essai KEYNOTE-006 (0,52-0,88), il est rapporté une absence de variation du RDCR, ce qui est très peu vraisemblable. Il n'est donc pas permis de connaître l'impact sur le RDCR de l'incertitude associée à ce paramètre.

Concernant l'extrapolation de la survie sans progression, la prise en compte de l'incertitude sur les paramètres des lois utilisées en analyse de référence conduit à des variations dont les plus fortes sont associées à des diminutions du RDCR. Le choix de l'analyse de référence semble donc conservateur.

Concernant les paramètres des lois testées, ceux-ci ont été fait varier indépendamment l'un de l'autre. La pertinence des lois ainsi obtenues, en l'occurrence la loi de Gompertz du HR de survie globale, n'est pas discutée.

#### Dans la population de patients prétraités par ipilimumab

Le RDCR de pembrolizumab vs chimiothérapie varie de plus de 10% par rapport à l'analyse de référence avec les variations suivantes des paramètres :

- le taux d'actualisation des QALY : le RDCR diminue de 24% avec un taux de 0% (58 700€ par QALY) et augmente de 13% (88 400€ par QALY) avec un taux de 6%;
- un des paramètres de la loi utilisée pour extrapoler la survie sans progression de pembrolizumab : le RDCR diminue jusqu'à 17% (64 900€ par QALY) ;
- la borne inférieure de l'intervalle de confiance du HR de la survie globale : le RDCR augmente de 11,4% (87 800€ par QALY).

**La variation la plus importante du RDCR est donc associée à un taux d'actualisation des QALY à 0% (-23,8%) et à l'extrapolation des données de survie sans progression de pembrolizumab (-17,3%).** L'incertitude sur l'estimation à court terme de de la survie globale a un impact limité sur le RDCR (au plus 11,4%). En ce qui concerne les données de survie sans progression de pembrolizumab, les auteurs ont fait varier les deux paramètres de la loi de Gompertz utilisée pour extrapoler les données indépendamment l'un de l'autre. Les auteurs ne discutent pas la pertinence d'une telle analyse, à savoir : i) l'adéquation des quatre lois de Gompertz obtenues en termes d'ajustement à la courbe de Kaplan-Meier de l'essai KEYNOTE-002 et ii) la vraisemblance des données à long terme obtenues par extrapolation à partir de ces lois. Les analyses de sensibilité montrent que lorsque l'on fait varier un des paramètres de la loi de Gompertz (paramètre 1), indépendamment de l'autre paramètre, le RDCR est toujours diminué qu'il s'agisse de la borne inférieure ou supérieure de ce paramètre. La pertinence de tester ces lois en analyse de sensibilité se pose, une telle démarche correspondant à la sélection de la loi à utiliser en analyse de référence.

### **Analyse de sensibilité probabiliste**

D'une façon générale, suite à l'échange technique, l'exploration de l'incertitude sur les données de survie a été améliorée en termes de nombre de paramètres intégrés dans l'analyse, en particulier pour les patients naïfs d'ipilimumab. Cependant, les méthodes d'estimation des lois des paramètres sont insuffisamment rapportées. L'industriel fait référence à l'ouvrage de Briggs et al. mais ne précise pas pour chaque paramètre, le rationnel du choix de la loi et la méthode d'estimation du ou des paramètres de cette loi ni les données cliniques précisément utilisées. Par exemple, l'industriel mentionne comme source d'estimation des lois pour les coûts, l'étude AMEL mais sans préciser quelles données précises de cette étude sont mobilisés pour chaque paramètre de coût.

#### **- Chez les patients naïfs d'ipilimumab**

Compte tenu de la réserve sur les estimations de la SG des thérapies ciblées et de la chimiothérapie invalidant les résultats pour ces comparateurs, les analyses probabilistes qui intègrent ces comparateurs, ne sont pas exploitables.

#### **- Chez les patients prétraités par ipilimumab**

En termes de données de survie, l'analyse probabiliste explore uniquement l'incertitude sur l'estimation de l'effet traitement relatif sur la SG ajusté sur le cross-over. L'incertitude liée à l'extrapolation des données de SSP n'est pas explorée. La courbe d'acceptabilité montre une augmentation rapide de la probabilité d'être coût-efficace de pembrolizumab à partir de 75 000€ (où la probabilité d'être efficace est d'environ 50%) pour atteindre une probabilité de 100 % à partir d'environ 100 000€ par QALY.

### **Analyses de sensibilité complémentaires**

#### **- Chez les patients naïfs d'ipilimumab**

Parmi les différents scénarios testés, les plus fortes variations du RDCR sont liées aux variations :

- de l'horizon temporel

Le RDCR augmente de plus de 80% à 5 ans (soit 163 000€ et 126 000€ par QALY en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> lignes respectivement) et de l'ordre de 20% à 10 ans (soit 108 000€ et 70 500€ par

QALY en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> lignes). Un horizon temporel de 15 ans a par contre peu d'impact sur les résultats.

- du prix de pembrolizumab

Cet impact est plus accentué pour le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne que de 1<sup>ère</sup> ligne. Si le prix de pembrolizumab baisse de 50%, ipilimumab devient plus efficace et moins cher que pembrolizumab. Il est étonnant que la baisse de prix de pembrolizumab ait un impact sur les QALYs. Ce point n'est pas discuté par les auteurs.

- de la durée de traitement de pembrolizumab

Si le traitement est administré jusqu'à progression de la maladie, comme recommandé dans le RCP, alors le RDCR vs ipilimumab augmente de 87% en 1<sup>ère</sup> ligne et de 155% en 2<sup>ème</sup> ligne. Il est supérieur à 150 000€ par QALY dans tous les cas. Si le traitement est arrêté à 24 mois comme cela était prévu dans l'essai clinique, on observe un impact moindre mais également important sur le résultat, qui se traduit par une diminution du RDCR de l'ordre de 20% dans les deux lignes de traitement : 19% en 1<sup>ère</sup> ligne (RDCR d'environ 72 900€ par QALY) et de 24% en 2<sup>ème</sup> ligne (RDCR d'environ 54 400€/par QALY).

Les auteurs ont peu discuté l'hypothèse retenue pour le traitement des patients au-delà de 24 mois, qui a pourtant un impact fort sur le résultat. Le suivi disponible de l'essai KEYNOTE-006 étant de 13,8 mois, il n'est pas possible de connaître le devenir des patients au-delà de 24 mois. Dans le modèle, les données de survie sans progression ont été obtenues par extrapolation à long terme des données de l'essai. Chez les patients en 1<sup>ère</sup> ligne, les résultats du modèle obtenus à partir de ces extrapolations montrent qu'à la fin de la 2<sup>ème</sup> année, 29% des patients n'ont pas progressé, 20% à la fin de la 3<sup>ème</sup> année et 10% à la fin de la 5<sup>ème</sup> année. La durée maximale de survie sans progression est d'environ 10 ans dans le modèle. On voit donc que l'hypothèse posée en analyse de référence sur la durée de traitement concerne un pourcentage non négligeable des patients de la cohorte pembrolizumab du modèle. Compte tenu que par ailleurs, l'effet traitement sur la survie globale est considéré se maintenir pendant au moins 6 ans, il y a donc, sur la période entre 2 ans et 6 ans, environ 15% des patients qui ne sont pas traités mais qui bénéficient de l'effet traitement. En termes de cohérence interne du modèle, le fait d'arrêter le traitement tout en maintenant l'effet traitement pour une proportion non négligeable de patients et sur un temps long n'est pas discuté et est un choix favorable au produit. Par ailleurs, si l'expérience clinique confirme les extrapolations en termes de survie sans progression, alors la question se pose de savoir si les patients seront effectivement traités en continu pendant plusieurs années, voire pour 10% d'entre eux au-delà de 5 ans. Ce point méritait d'être discuté avec un groupe de cliniciens représentatifs pour élaborer des hypothèses à tester dans le modèle pour explorer cette incertitude, comme demandé lors de l'échange technique. En conclusion, l'hypothèse d'une durée de traitement jusqu'à progression est peu vraisemblable au vu des durées de survie sans progression utilisées dans le modèle mais est cohérente avec l'hypothèse du maintien de l'effet traitement. L'hypothèse retenue en analyse de référence d'une durée maximale de 3 ans de traitement (pour la moitié des patients n'ayant pas progressé à 2 ans) est en faveur du produit et est insuffisamment justifiée du point de vue de la pratique clinique.

Par ailleurs, les variations de l'ordre de 30% associées à l'utilisation d'une loi log-normale à la place de la courbe de Kaplan-Meier sur la durée de l'essai, correspondant à des diminutions du RDCR, le choix des auteurs pour l'analyse de référence est conservateur.

**Cependant, certaines hypothèses fortes de l'analyse de référence n'ont pas été testées.** L'exploration de l'incertitude associée n'a donc pas pu être faite. Ces hypothèses concernent les points suivants :

- la méthode de prise en compte des EI

L'industriel prend en compte dans le modèle un pourcentage total d'EI de grade  $\geq 3$  très inférieur au pourcentage total d'EI de grade  $\geq 3$  rapportés dans les essais cliniques. Le seuil choisi par l'industriel pour sélectionner un EI ciblait un pourcentage  $\geq 3\%$  dans les essais pour au moins un des traitements comparés. Ce seuil n'est pas justifié et des seuils plus bas étaient attendus être testés en analyse en scénario. De plus, l'industriel utilise le pourcentage d'EI observé dans l'essai et appliqué une fois pour toutes au début du modèle et non pas un taux d'EI, contrairement à la terminologie employée tout au long du rapport. Un même pourcentage est appliqué quelle que soit la durée du traitement. Il était attendu que soit testé un scénario plus vraisemblable concernant la survenue des EI.

- l'hypothèse du coût de la prise en charge post-progression

L'hypothèse faite de ne pas attribuer de traitement après progression de la maladie en appliquant uniquement un coût d'hospitalisation en soins palliatifs à tous les patients post-progression sur toute la durée de survie post-progression semble en faveur du produit évalué. Une analyse de sensibilité en scénario appliquant un traitement après progression était attendu être réalisée.

- la méthode d'estimation du coût des EI

Compte tenu de la possible sous-évaluation des coûts liés aux événements indésirables (souligné lors de l'échange technique), des analyses en scénario étaient attendues être conduites en simulant spécifiquement une augmentation des coûts liés aux hospitalisations (à partir d'une analyse du PMSI notamment).

- la méthode d'estimation des utilités de l'état de santé post-progression

Dans l'analyse de référence, pour les deux populations, les valeurs d'utilité sont constantes au cours du temps, ce qui peut conduire à surestimer l'utilité de l'état de santé post-progression. D'autres sources fondées sur des méthodes d'estimation différentes des scores d'utilité étaient attendues être testées en analyse en scénario.

**- Chez les patients prétraités par ipilimumab**

Chez les patients prétraités par ipilimumab, les plus fortes variations du RDCR sont liées aux variations :

- de l'horizon temporel : des horizons temporels plus courts de 5 et 10 ans ont pour effet d'augmenter le RDCR respectivement de 80% et 20%.

- du prix de pembrolizumab : les variations de prix de pembrolizumab ont pour effet de faire varier proportionnellement le RDCR (une variation de prix de 25% et 50% s'accompagnant d'une variation de RDCR de 17% et 34% respectivement) ;

- la durée de traitement jusqu'à progression a pour effet d'augmenter le RDCR de 18%. (RDCR d'environ 92 800€ par QALY).

Concernant la durée de traitement, la limiter à 2 ans a un impact faible (inférieure à 5%) sur le RDCR. Par rapport aux patients de 1<sup>ère</sup> ligne, le pourcentage de patients de la cohorte pembrolizumab du modèle n'ayant pas progressé à la fin de la 2<sup>ème</sup> année est plus faible : 7% vs 29% en 1<sup>ère</sup> ligne. A la fin de la 5<sup>ème</sup> année, seuls 2% des patients n'ont pas progressé.

L'absence de partage de flacon a un impact modéré sur le RDCR (augmentation de 11%).

La méthode d'ajustement sur le cross-over utilisée pour estimer la SG a un impact limité sur le RDCR sachant que, même en faisant l'hypothèse largement en défaveur du produit d'une analyse en intention de traiter (c'est-à-dire sans tenir compte du fait que 48% des patients du

groupe chimiothérapie ont été traités par pembrolizumab après progression), le RDCR est augmenté de 14%.

Les auteurs ne testent pas d'autres hypothèses pour estimer la survie à long terme associée à pembrolizumab et à la chimiothérapie. L'impact sur le RDCR des hypothèses faites, à savoir, courbe d'ipilimumab publiée par Schadendorf pour pembrolizumab et courbe obtenue par l'algorithme de Korn pour la chimiothérapie, ne peut donc pas être évalué.

Les méthodes d'extrapolation de la survie sans progression ont un impact très faible sur le RDCR. En revanche, l'hypothèse d'un effet traitement maintenu sur tout l'horizon temporel n'est pas testée en analyse en scénario.

### **Autres remarques générales**

Il est souvent mentionné le recours à l'avis d'expert sans que la méthode d'interrogation des experts, ni leur représentativité soient rapportées.

Des erreurs et des oublis sont à signaler dans les analyses de sensibilité. L'analyse de minimisation des coûts supposant une efficacité équivalente entre nivolumab et pembrolizumab ne peut être interprétée en l'absence d'informations sur les scénarios de prix utilisés pour nivolumab.

### **Analyse des limites et de la validité de l'étude**

L'étude MELODY utilisée pour la validation du modèle n'a permis de comparer que les résultats de survie pour le traitement par chimiothérapie. En effet, cette étude prend en compte des patients inclus entre 2005 et 2006, période sur laquelle les nouveaux traitements du mélanome inclus dans le modèle n'étaient pas encore disponibles. Aucun des autres résultats du modèle (coûts, survie pour les traitements autres que la chimiothérapie, utilités) n'a été validé.

A la suite de l'échange technique, l'industriel a communiqué les pourcentages de patients dans les trois états du modèle pour chaque sous-population. Chez les patients naïfs d'ipilimumab, (Tableau 10, Tableau 11 et Tableau 12, les résultats produits par le modèle ne correspondent pas à l'état des connaissances sur les traitements. En effet, après 3 ans de traitement, tous les patients pris en charge avec des thérapies ciblées, traitements de référence dans cette sous-population, ou par chimiothérapie sont décédés alors que 30% des patients traités par ipilimumab sont encore vivants et 41% des patients traités par anti-PD1. Les résultats du modèle pour les thérapies ciblées et la chimiothérapie ne sont pas concordants avec l'état des connaissances dans la pathologie.

## Annexe 3 - 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.

### 1. Objectif de l'analyse proposée

#### 1.1 Objectif tels que proposé par les auteurs

L'analyse d'impact budgétaire (AIB) proposée par les auteurs a pour objectif d'évaluer l'impact budgétaire (surcoûts et économies) du remboursement de pembrolizumab pour le traitement des patients atteints de mélanome avancé, prétraités ou non par ipilimumab.

#### 1.2 Analyse critique de l'objectif

L'objectif tel que proposé par les auteurs est conforme à la conduite d'une AIB.

### 2. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

#### 2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs

##### ► Perspective et horizon temporel

La perspective de l'AIB est la même que celle retenue pour l'analyse coût-efficacité, à savoir celle de l'Assurance Maladie, principal payeur de soins des dépenses liées aux cancers.

L'horizon temporel retenu est de 3 ans à partir de la date de publication du prix (estimée par les auteurs à mi-2016).

##### ► Population cible

La population considérée dans l'AIB correspond aux prévisions du nombre patients initiant une ligne de traitement pour chaque sous-population d'intérêt. Ainsi, comme pour l'analyse coût-efficacité, 4 sous-populations sont considérées :

- Les patients naïfs d'ipilimumab :
  - présentant la mutation BRAF traités en première ligne,
  - présentant la mutation BRAF et précédemment traités par un inhibiteur de BRAF,
  - ne présentant pas la mutation BRAF et traités en première ligne.
- L'ensemble des patients préalablement traités par ipilimumab.

Le nombre de patients initiant une ligne de traitement est estimé en tenant compte, pour la première année, de :

- L'incidence du mélanome métastatique, estimée à 2 904 patients par an (ce qui correspond à la valeur centrale de l'estimation de la population cible présentée dans la Note d'Intérêt Thérapeutique<sup>54</sup>) ;
- La proportion de patients ayant accès au traitement en première ligne, soit 95% d'après l'étude AMEL ;
- La proportion de patients porteurs de la mutation BRAF, soit 50,4%, toujours d'après l'étude AMEL ;
- La proportion de patients recevant un inhibiteur de BRAF en première ligne, 74,8% dont 66% de rechutes d'après l'étude AMEL ;
- La proportion de patients traités par ipilimumab, correspondant à 10% des patients traités en première ligne d'après l'étude AMEL.

Pour les années suivantes, les estimations de la population cible se fondent sur :

- Les nouveaux patients initiant un traitement en prenant en compte une évolution moyenne de l'incidence de +2,5%.
- Les patients ayant reçus un traitement les années précédentes, toujours en vie et en rechute, qui initieront donc une nouvelle ligne de traitement. Ce nombre tient compte de la survie et de la progression pour chaque traitement reçu.

La population ainsi définie considère les patients éligibles au traitement par pembrolizumab, aussi bien parmi les nouveaux diagnostiques de mélanome avancé, que parmi les patients en progression issus des précédentes lignes de traitement. Ainsi, les auteurs indiquent qu'un patient peut initier plusieurs traitements au cours d'une même année (en moyenne 1,4 par an), ce qui aboutit à une population totale de patients initiant un traitement, supérieure à la population cible incidente estimée dans la Note d'intérêt Thérapeutique.

**Tableau 48.** Nombre de patients initiant un traitement

Population	Année 1	Année 2	Année 3
<b>Population 1 : Patients naïfs d'ipilimumab</b>			
BRAF +, en 1 <sup>ère</sup> ligne	1 390	1 348	1 417
BRAF +, après un inhibiteur de BRAF	686	655	675
BRAF -	1 369	1 327	1 394
<b>Population 2 : Patients préalablement traités par ipilimumab</b>			
IPI-Traités	276	247	245
<b>TOTAL</b>	<b>3 721</b>	<b>3 577</b>	<b>3 731</b>

Source : réponses techniques fournies par l'industriel

### ► **Comparateurs**

Les différents traitements pris en compte sur les marchés considérés pour chaque sous-population d'intérêt sont :

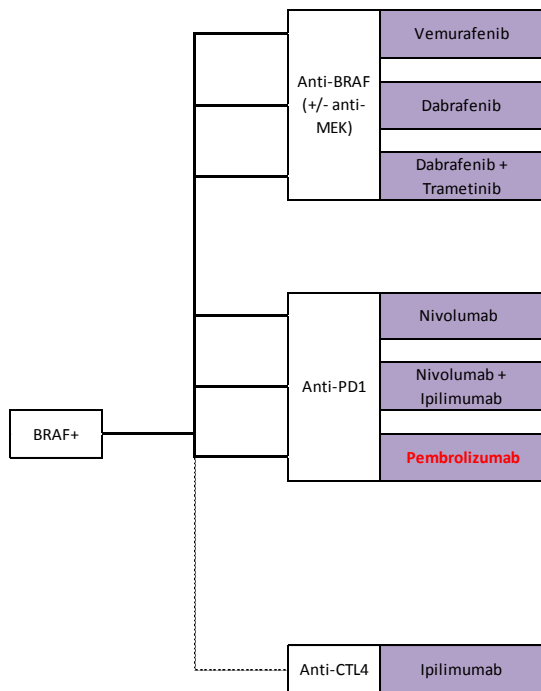
- Chez les patients naïfs d'ipilimumab présentant la mutation BRAF et traités en première ligne :

<sup>54</sup> MSD. Note d'Intérêt Thérapeutique.



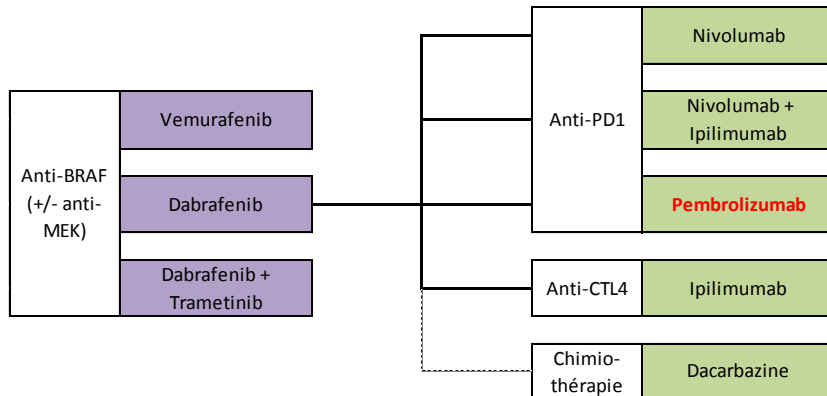
- Ipilimumab,
- Nivolumab,
- Nivolumab + Ipilimumab,
- Vemurafenib,
- Dabrafenib,
- Dabrafenib + Trametinib.

**Figure 23.** Comparateurs chez les patients BRAF mutés en première ligne



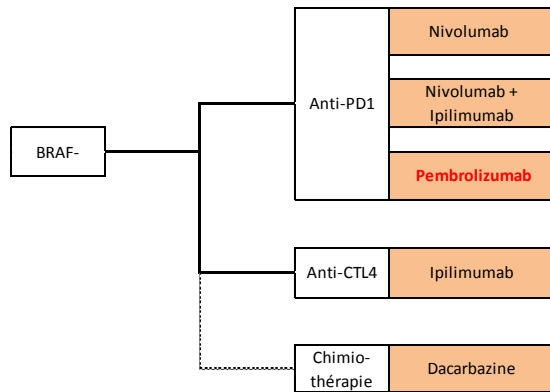
- Chez les patients naïfs d'ipilimumab présentant la mutation BRAF précédemment traités par un inhibiteur de BRAF :
  - Ipilimumab,
  - Nivolumab,
  - Nivolumab + Ipilimumab,
  - La chimiothérapie (dacarbazine).

**Figure 24.** Comparateurs chez les patients BRAF mutés après un anti-BRAF



- Chez les patients naïfs d'ipilimumab ne présentant pas la mutation BRAF :
  - Ipilimumab,
  - Nivolumab,
  - Nivolumab + Ipilimumab,
  - La chimiothérapie (dacarbazine).

**Figure 25.** Comparateurs chez les patients BRAF non mutés en première ligne



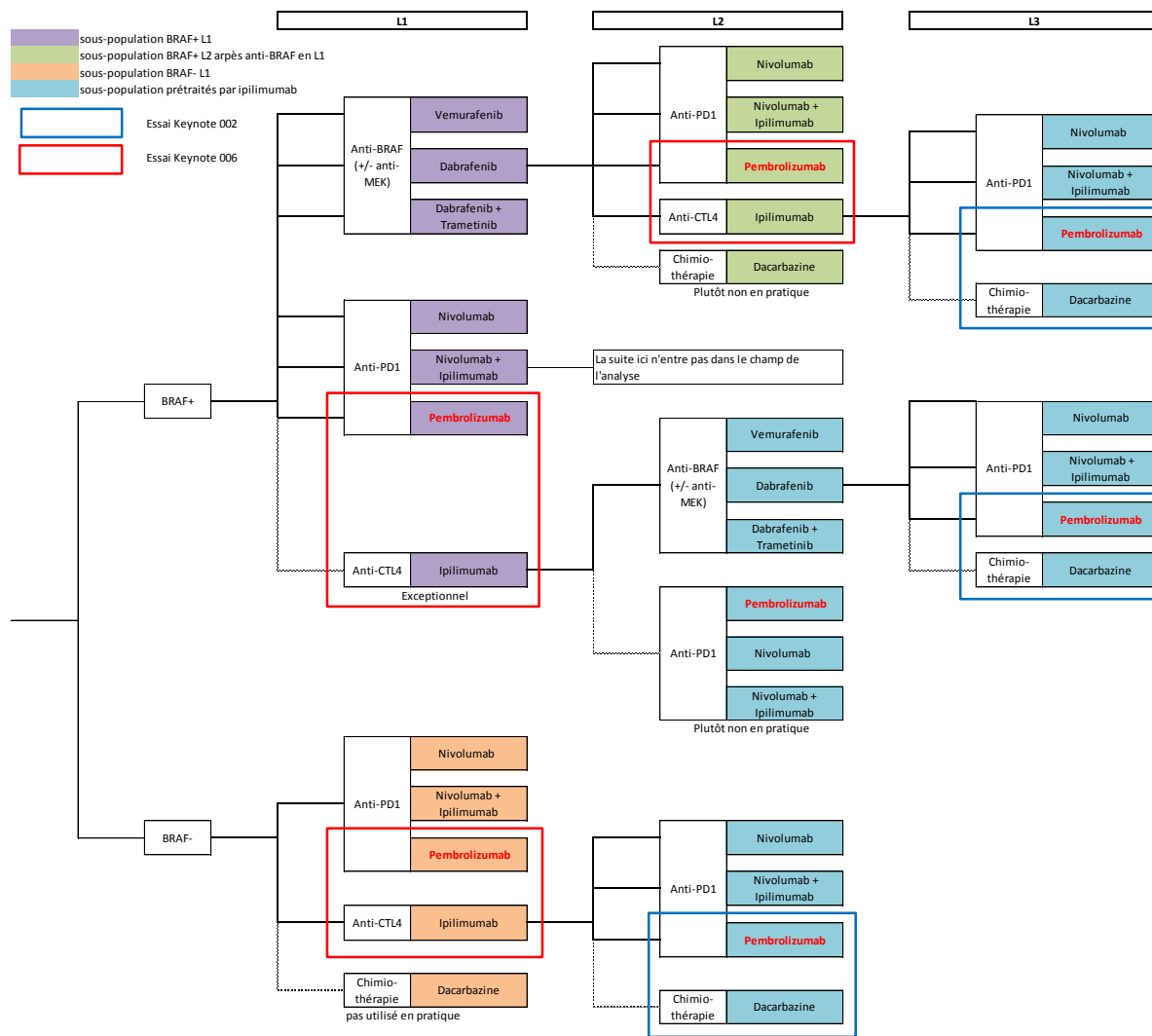
- Chez les patients préalablement traités par ipilimumab :
  - La chimiothérapie (dacarbazine).

Dans cette sous-population, le nivolumab n'a pas été intégré comme comparateur dans la mesure où il ne fait pas partie de l'analyse coût-efficacité dont proviennent les données d'efficacité et de coûts intégrées dans le modèle d'impact budgétaire.

L'industriel mentionne que les parts de marché correspondant à pembrolizumab sont représentatives de l'ensemble des parts de marché relatives à la classe des anti-PD1 incluant nivolumab et pembrolizumab.

La comparaison entre nivolumab et pembrolizumab est donc faite au sein de la classe thérapeutique des anti-PD1 modélisée, dans cette sous-population, par pembrolizumab.

Figure 26. Schémas de traitements, sous-populations et populations d'essais cliniques.





► **Hypothèses retenues et état des connaissances en termes d'effets de santé**

L'industriel indique que les choix structurants et données d'entrées sont identiques à ceux utilisés pour l'analyse coûts-efficacité (à l'exception de l'horizon temporel de 3 ans et de l'absence d'actualisation qui lui est associée). Les hypothèses relatives à ces choix et données sont donc identiques entre les deux analyses.

En l'absence de données disponibles et afin de prendre en compte le traitement par nivolumab, (seul ou en association avec ipilimumab), une efficacité en termes de PFS issue de la méta-analyse et l'OS de pembrolizumab est attribuée à nivolumab (seul ou en association) compte tenu de la similarité des mécanismes d'action.

Chez les patients préalablement traités par ipilimumab, les données de coûts étant issues du modèle coût-efficacité qui n'inclut pas nivolumab dans cette sous-population, il a été considéré que pembrolizumab représente la classe des anti-PD1 en monothérapie (constituée de nivolumab et pembrolizumab) avec une substituabilité entre ces deux traitements.

► **Scénarios comparés et population rejointe**

L'analyse d'impact budgétaire compare deux scénarios :

- Un scénario sans pembrolizumab dans la stratégie thérapeutique,
- Un scénario avec pembrolizumab dans la stratégie thérapeutique.

La population rejointe correspond à la population cible, telle que décrite précédemment, répartie entre les différents comparateurs retenus à partir de leurs parts de marché respectives.

L'industriel indique dans le modèle Excel d'impact budgétaire que les parts de marchés sont issues de données internes. Il a été précisé lors de l'échange technique que les part de marché ont été estimées à partir de recommandations de l'ESMO sur la prise en charge du mélanome cutané<sup>55</sup>, publiées en septembre 2015 ainsi que sur avis d'experts.

**Tableau 49.** Nombre de patients initiant un traitement par pembrolizumab par année

Population	Année 1	Année 2	Année 3
Patients BRAF+ IPI Naïfs en 1 <sup>ère</sup> ligne	██████	██████	██████
Patients BRAF+ IPI Naïfs après un anti-BRAF	██████	██████	██████
Patients BRAF- IPI Naïfs	██████	██████	██████
Patients précédemment traités par ipilimumab	██████	██████	██████
Total	██████	██████	██████

Source : réponses techniques fournies par l'industriel

**2.2 Analyse critique concernant les choix structurants**

► **Perspective et horizon temporel**

Le choix de retenir la perspective de l'Assurance Maladie est conforme à la conduite d'une analyse d'impact budgétaire.

Dans le cadre de cette perspective, la restriction de remboursement s'appliquant au traitement par ipilimumab en 1<sup>ère</sup> de traitement chez les patients BRAF mutés aurait dû être prise en compte.

<sup>55</sup> Dummer, A. Hauschild, N. Lindenblatt, G. Pentheroudakis & U. Keilholz, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2015) 26 (suppl 5): v126-v132.

La prise en compte d'un horizon temporel limité à trois ans, compte tenu des difficultés de procéder à des projections réalistes de la prise en charge du mélanome avancé, actuellement en pleine évolution, semble acceptable.

### ► Population cible

Les estimations de la population cible, et en particulier les calculs pour les années 2 et 3, ne sont pas clairement détaillés malgré les explications fournies lors de l'échange technique. Les données utilisées pour le calcul de la population cible posent question quant à la pertinence de leur utilisation.

- Pour la première année

Le calcul servant à l'estimation de la population cible est clairement présenté.

Néanmoins, les données issues de l'étude AMEL, servant à calculer les proportions de patients mutés ou non, ainsi que les patients recevant des lignes de traitement antérieures, posent question. En effet, la représentativité cette étude par rapport aux patients en population générale n'est pas discutée (cf. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique, partie 3.3.1 – La population simulée). En particulier, le nombre de patients initiant un traitement par pembrolizumab étant très faible dans l'étude (■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■), l'utilisation des données de cette étude pour l'estimation de la population cible semble sujette à discussion.

La proportion de patients prétraités par ipilimumab issue de l'étude AMEL et utilisée pour le calcul de la population de patients préalablement traités par ipilimumab (10%), est relativement éloignée du nombre de patients traités par ipilimumab la première année de modélisation : ■■■■ sur ■■■■ soit ■■■■ %.

- Pour les années 2 et 3

Les calculs de la population cible pour les années 2 et 3 ne sont pas détaillés et ni les informations figurant dans le rapport technique ni les réponses aux questions techniques ne permettent d'aboutir aux estimations présentées.

En particulier, l'évolution annuelle de l'incidence de 2,5% devrait aboutir, au moins pour les patients traités en première ligne, à des populations cibles croissantes contrairement à ce qui est présenté. Malgré les efforts de discussions de la part des auteurs suite à l'échange technique sur les éléments explicatif des évolutions de la population cible, l'absence de données fiables ainsi que le manque de clarté des calculs accroissent l'incertitude relative aux estimations de la population cible.

### ► Comparateurs

Chez les patients prétraités par ipilimumab, seule la chimiothérapie a été incluse comme comparateur. Le traitement par nivolumab en monothérapie n'a pas été considéré pour cette sous-population.

Les auteurs justifient cette absence de prise en compte par le fait que ce comparateur n'a pas été retenu dans l'analyse-coût efficacité. Les données de coûts de l'analyse d'impact budgétaire étant issues de l'analyse coût-efficacité, ces données ne sont donc pas disponibles pour le traitement par nivolumab (dans la population des patients préalablement traités par ipilimumab) qui n'est donc pas pris en compte dans l'AIB.

Il est alors considéré que dans cette sous-population, pembrolizumab représente l'ensemble de la classe thérapeutique des anti-PD1 (incluant nivolumab et pembrolizumab). Dans leurs conclusions sur l'impact budgétaire, les auteurs estiment (sans mention de source) que 50% de l'impact budgétaire relatif à cette sous-population peut être attribuable à pembrolizumab (cette part est ensuite estimée à 40% dans l'analyse en scénario numéro 5 sans plus de justification ni de discussion concernant cette différence).

A minima, l'impact sur les résultats de cette hypothèse (qui implicitement attribue des coûts, une efficacité et un nombre de patients traités équivalents entre nivolumab et pembrolizumab) aurait pu être discuté ; d'autant plus que les différences entre les deux traitements est la source de l'impact budgétaire calculé dans les autres sous-populations.

L'élaboration d'un scénario évaluant l'impact budgétaire du pembrolizumab dans un monde sans anti-PD1 (scénario 5) suite à l'échange technique permet d'évaluer en partie l'impact de cette hypothèse. Il est toutefois regrettable que ce scénario ne soit pas d'avantage détaillé afin de pouvoir juger de sa pertinence.

### ► Hypothèses retenues et état des connaissances en termes d'effets de santé

Les hypothèses retenues étant identiques à celles de l'analyse coûts-efficacité, l'analyse critique réalisée dans l'évaluation du modèle coût-efficacité (Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique, partie 3.3.2) est également valable pour l'étude d'impact budgétaire.

### ► Scénarios comparés et population rejointe

La comparaison entre un scénario « avec pembrolizumab » et un scénario « sans pembrolizumab » est conforme avec la conduite d'une analyse d'impact budgétaire.

Il convient de souligner l'effort fait par les auteurs lors de l'échange technique dans la discussion et l'explicitation des parts de marché considérées.

Néanmoins,

- Pour les sous-populations des patients naïfs d'ipilimumab,

L'unique différence entre les deux scénarios considérés réside dans la répartition des parts de marché des traitements anti-PD1 en monothérapie.

Dans le scénario « sans pembrolizumab », nivolumab capte l'ensemble des parts de marché des traitements anti-PD1. Dans le scénario « avec pembrolizumab » nivolumab et pembrolizumab se partagent le montant des parts de marchés détenues par nivolumab dans le scénario « sans pembrolizumab ».

Ainsi, les parts de marchés des autres comparateurs considérés ne diffèrent pas d'un scénario à l'autre (de même que la population rejointe pour ces comparateurs qui en découle). La différence issue de la comparaison entre les deux scénarios, qui est censé représenter l'impact budgétaire lié au remboursement de pembrolizumab, ne correspond donc qu'à la différence de coûts entre les patients traités par pembrolizumab et nivolumab.

Les autres traitements pris en compte ne différant pas d'un scénario à l'autre (que ce soit en termes de coûts, patients traités et parts de marché), ils ne sont d'aucune utilité dans l'analyse comparative. Ils apportent cependant une information utile quant au coût total de chaque scénario. Suite à l'échange technique, un scénario (numéro 5) prenant en compte une possible substitution entre ces traitements et les anti-PD1 a été exploré (mais relativement peu détaillé) afin de tenir compte de ces traitements concurrents comme comparateurs.

- Pour la sous-population de patients préalablement traités par ipilimumab,

Les parts de marché attribuées à pembrolizumab sont considérées comme étant représentative de l'ensemble de la classe thérapeutique des anti-PD1 en monothérapie (composée de pembrolizumab et nivolumab), nivolumab n'étant pas intégré comme comparateur faute de données issues du modèle coûts-efficacité.

La répartition des parts de marché entre la chimiothérapie (dacarbazine) et pembrolizumab (pour la classe des anti-PD1) selon les deux scénarios comparés constante dans le temps n'est pas discutée. De possibles évolutions (en faveur des anti-PD1) pourraient être attendues, d'autant plus que les auteurs précisent lors de l'échange technique que qu'il a été fait « la démonstration d'une efficacité supérieure de pembrolizumab par rapport aux chimiothérapies dans cette population ».

C'est ce type d'analyse de substitution entre classe thérapeutique qui aurait été intéressant d'explorer pour la population de patients naïfs.

Cette distribution des parts de marché entre chimiothérapie et anti-PD1 chez les patients préalablement traités par ipilimumab n'a pas été explorée dans le scénario alternatif (numéro 5).

Par ailleurs, les parts de marché utilisées pour chaque scénario sont peu justifiées mais, en l'absence de données robustes disponible, l'effort de discussion de la part des auteurs lors de l'échange technique sur ces données et le rationnel qui permet d'aboutir à ces estimations permet d'accroître la confiance qu'il est possible de leurs attribuer.

D'autre part, la population annuelle rejointe selon chaque traitement initié est suivie sur les années suivantes sur l'horizon temporel considéré. Cette population suivie supporte des coûts différents selon l'année de traitement (année d'initiation, première année après initiation...). Or dans le modèle la population reste constante quelle que soit l'année de suivi. Par exemple, la population initiant un traitement l'année 1 comporte le même nombre de patients suivis l'année 3. Compte tenu de la pathologie, des données de survie globale et de survie sans progression, ainsi que des données d'observance des traitements, il est peu vraisemblable que la population reste constante après initiation du traitement. Les auteurs prennent en compte les données de suivi du traitement, de survie et de progression à travers les coûts directement issus du modèle coût efficacité. Le résultat final en termes de coût total est inchangé, mais l'information sur le nombre de patient (survivant, sans progression) réellement traités chaque année n'est pas disponible pour l'ensemble des comparateurs et chaque sous-population.

Les auteurs présentent par exemple un nombre de patients-année recevant un traitement par pembrolizumab. Cela correspond au nombre de patients traités par pembrolizumab, pondéré de la durée de traitement. Il aurait été intéressant de présenter ces chiffres pour tous les traitements et sous-population.

### **3. Mesure et valorisation des coûts**

#### **3.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs**

Aucun élément sur les coûts pris en compte spécifiquement dans le cadre de l'AIB n'est présenté dans le rapport technique.

Aux vues des données du fichier Excel du modèle d'impact budgétaire, les coûts entrant en compte dans le calcul de l'impact budgétaire sont issus des résultats du modèle coûts-efficacité.

#### **3.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts**

Aux vues du modèle Excel, les coûts utilisés étant issus des résultats du modèle coûts-efficacité, l'ensemble des critiques faites dans le cadre de l'analyse critique de ce modèle (Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique, partie 3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts) s'appliquent ici.

En particulier, le détail des calculs permettant d'obtenir les coûts implémentés dans le modèle, ainsi que les sources des données utilisées pour ces calculs, auraient dû être présentés afin de pouvoir juger de leur pertinence pour l'AIB.

Un coût de traitement annuel par patient était attendu afin qu'il soit appliqué à la population rejointe.

Dans l'état actuel de la présentation des données de coûts, il est impossible de conclure sur l'utilisation qui en est faite dans la modélisation de l'impact budgétaire.



## 4. Résultats

### 4.1 Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire tels que présentés par les auteurs

- Nombre de patients traités
  - Patients initiant un traitement

Les auteurs présentent le nombre de patients initiant un traitement par pembrolizumab en appliquant les parts de marché relatives à pembrolizumab à la population cible annuelle estimée.

**Tableau 50.** Nombre de patients initiant un traitement par pembrolizumab en année 1, 2 et 3

Population	Année 1	Année 2	Année 3
Patients BRAF+ IPI Naïfs en 1 <sup>ère</sup> ligne	██████	██████	██████
Patients BRAF+ IPI Naïfs après un anti-BRAF	██████	██████	██████
Patients BRAF- IPI Naïfs	██████	██████	██████
Patients précédemment traités par ipilimumab	██████	██████	██████
<b>Total</b>	██████	██████	██████

Source : réponses techniques fournies par l'industriel

- Nombre de patients-années traités

Le nombre de patients-années recevant un traitement par pembrolizumab correspond au nombre de patients annuel initiant un traitement par pembrolizumab, pondéré de la durée du traitement estimée à partir de la survie sans progression issue du modèle de Markov.

**Tableau 51.** Nombre de patients-années traités par pembrolizumab en année 1, 2 et 3

Population	Année 1	Année 2	Année 3
Patients BRAF+ IPI Naïfs en 1 <sup>ère</sup> ligne	██████	██████	██████
Patients BRAF+ IPI Naïfs après un anti-BRAF	██████	██████	██████
Patients BRAF- IPI Naïfs	██████	██████	██████
Patients précédemment traités par ipilimumab	██████	██████	██████
<b>Total</b>	██████	██████	██████

Source : réponses techniques fournies par l'industriel

- Chiffre d'affaires TTC

Le chiffre d'affaires TTC est issu du calcul du nombre de patient annuel traités par pembrolizumab auquel est imputé le coût d'acquisition du traitement.

**Tableau 52.** Chiffre d'affaires TTC de pembrolizumab à 1 an, 2 ans et 3 ans

	Année 1	Année 2	Année 3
<b>Patients naïfs d'ipilimumab</b>			
<i>Patients BRAF+, en 1<sup>ère</sup> ligne</i>	██████ €	██████ €	██████ €
<i>Patients BRAF+, après un anti-BRAF</i>	██████ €	██████ €	██████ €

<i>Patients BRAF-, en 1<sup>ère</sup> ligne</i>	██████ €	██████ €	██████ €
<b>Patients précédemment traités par ipilimumab</b>			
<i>Total anti-PD1</i>	██████ €	██████ €	██████ €
<i>Part attribuable à pembrolizumab (50%)</i>	██████ €	██████ €	██████ €
<b>Total</b>	██████ €	██████ €	██████ €

Source : réponses techniques fournies par l'industriel

Les auteurs précisent que pour les patients préalablement traités par ipilimumab, le chiffre d'affaires estimé est attribuable à l'ensemble de la classe des anti-PD1 en monothérapie. Selon eux, Pembrolizumab représenterait ██████ du marché de cette classe thérapeutique et le chiffre d'affaires qui lui est attribuable correspondrait à ██████ du total estimé pour l'ensemble de la classe.

- Impact budgétaire
  - *Patients naïfs d'ipilimumab*

En l'absence de données de survie globale disponible pour nivolumab (en mono ou bithérapie), les auteurs ont considérés une équivalence d'efficacité avec pembrolizumab.

**Tableau 53.** Evolution de l'impact budgétaire chez les patients naïfs (à 1 an, 2 ans et 3 ans)

Population	Impact budgétaire (€) à 1 an	Impact budgétaire (€) à 2 ans	Impact budgétaire (€) à 3 ans
Patients BRAF+, en 1 <sup>ère</sup> ligne	██████ €	██████ €	██████ €
Patients BRAF+, après un anti-BRAF	██████ €	██████ €	██████ €
Patients BRAF-, en 1 <sup>ère</sup> ligne	██████ €	██████ €	██████ €
<b>Total</b>	██████ €	██████ €	██████ €

Source : réponses techniques fournies par l'industriel

- *Patients préalablement traités par ipilimumab*

De la même façon que pour l'estimation du chiffre d'affaires, les auteurs précisent que pour les patients préalablement traités par ipilimumab, l'impact budgétaire estimé est attribuable à l'ensemble de la classe des anti-PD1 en monothérapie. D'après eux, pembrolizumab représentant ██████ du marché de cette classe thérapeutique, le chiffre d'affaires qui lui est attribuable correspondrait à ██████ du total estimé pour l'ensemble de la classe.

**Tableau 54.** Evolution de l'impact budgétaire chez les patients préalablement traités par ipilimumab

Population	Impact budgétaire (€) à 1 an	Impact budgétaire (€) à 2 ans	Impact budgétaire (€) à 3 ans
Patients précédemment traités par ipilimumab	██████ €	██████ €	██████ €

Source : réponses techniques fournies par l'industriel

#### 4.2 Analyse critique concernant les résultats de l'analyse d'impact budgétaire

De manière générale, compte tenu de l'ensemble de remarques précédentes émises dans le cadre de l'analyse critique de l'AIB présentée, les résultats de cette analyse sont à considérer avec précaution.

- Nombre de patients traités
  - *Patients initiant un traitement*

Le calcul de la population annuelle rejointe à l'initiation du traitement par pembrolizumab faisant appel aux données de population cible estimées ainsi qu'aux parts de marché, les limites précédemment soulevées relatives à ces données s'appliquent à l'interprétation de ce résultat.

- *Nombre de patients-années traités*

La présentation des données utilisées ainsi que le détail du calcul auraient été utile pour pouvoir juger de sa validité.

Il était attendu la présentation de ces calculs et résultats pour l'ensemble des traitements comparés ainsi que leur utilisation dans le modèle. La pondération du nombre de patients traités par la durée de traitement (liée à la survie sans progression) semblait plus pertinente que la pondération des coûts de traitement dans une logique d'estimation de l'impact budgétaire.

En effet, les auteurs ont fait apparaître et entrer dans la modélisation un nombre de patients traité et suivi annuellement fictif et surestimé du fait de la non prise en compte de la progression. A ce nombre de patients ils ont appliqué des coûts qui sont, eux, pondérés de la progression.

En termes de résultats finaux, cela est mathématiquement correcte car la pondération par la progression est prise en compte de façon équivalente que ce soit sur les coûts ou les patients, et entre bel et bien dans le calcul final de l'impact budgétaire. Néanmoins, cela ne permet pas de transmettre des informations intermédiaires pertinentes pour une analyse d'impact budgétaire.

Il aurait semblé plus informatif de présenter le nombre de patients traités pondéré de la progression pour chaque traitement comparé, comme cela est fait pour les résultats finaux du traitement par pembrolizumab (mais sans précision le détail du calcul effectué ni des données mobilisées). A ce nombre, un coût de traitement unitaire par patient aurait été appliqué. Ces deux informations apparaissent plus pertinentes dans une logique d'évaluation d'impact budgétaire.

- Chiffre d'affaires TTC

Hormis les doutes relatifs aux données ayant servies à l'estimation de la population cible (issues de l'étude AMEL) déjà évoqués, le calcul du chiffre d'affaires tel que présenté par les auteurs semble acceptable.

Cependant, pour les patients prétraités par ipilimumab, l'hypothèse de partage des parts de marché de la classe anti-PD1 en monothérapie entre nivolumab et pembrolizumab (à hauteur de [REDACTED] chacun) n'est ni documentée ni discutée.

Qui plus est, pembrolizumab et nivolumab ayant des coûts d'acquisition différents, calculer un chiffre d'affaires avec les données relatives à pembrolizumab pour ensuite le diviser [REDACTED] et en attribuer [REDACTED] à nivolumab ne semble pas cohérent.

- Impact budgétaire
  - *Patients naïfs d'ipilimumab*

L'hypothèse d'équivalence d'efficacité entre nivolumab et pembrolizumab pour la survie globale a le mérite de pallier au manque de données disponibles et permet dès lors de fournir une analyse. Néanmoins, il en résulte une prépondérance de l'importance de la différence de coûts entre les deux traitements qui représente alors la variable clé de l'impact budgétaire présenté.

En outre, l'impact budgétaire tel que présenté dans l'analyse principale correspond à l'introduction de pembrolizumab dans un marché entièrement accaparé par nivolumab et représente donc l'impact de la substitution entre ces deux traitement via leur différence de coûts.

Il est en effet très surprenant d'observer la présentation d'un impact budgétaire négatif concernant l'introduction d'un nouveau traitement coûteux.

Pour évaluer l'impact budgétaire de l'introduction de pembrolizumab, un scénario comparant un marché sans anti-PD1 avec un marché comprenant pembrolizumab a été présenté en analyse complémentaire suite à l'échange technique et semble plus approprié.

- *Patients préalablement traités par ipilimumab*

De la même façon que pour le calcul du chiffre d'affaires, l'hypothèse de répartition de l'impact budgétaire [REDACTED] entre nivolumab et pembrolizumab, sous prétexte de l'existence d'un marché des anti-PD1 réparti de la sorte entre les deux produits (non documenté), modélisé uniquement via les données de pembrolizumab (en l'absence d'autres données disponibles) semble très discutable.

Les coûts de prise en charge des deux produits étant différents, même si il était avéré que les patients traités se répartissaient [REDACTED] entre les deux produits, le montant de l'impact budgétaire total, après imputation des coûts relatifs aux deux traitements, différerait, de même que sa répartition entre les deux traitements.

## 5. Analyses de sensibilité

### 5.1 L'analyse de sensibilité du modèle telle que présentée par les auteurs

Suite à l'échange technique, 7 analyses en scénario ont été conduites :

- Scénario 1 : arrêt de traitement pour pembrolizumab et nivolumab à 24 mois.

**Tableau 55.** Analyse d'impact budgétaire scénario 1

Population	Impact budgétaire (€) à 1 an	Impact budgétaire (€) à 2 ans	Impact budgétaire (€) à 3 ans
BRAF+, en 1 <sup>ère</sup> ligne	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €
BRAF+, après un anti-BRAF	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €
Patients BRAF-, en 1 <sup>ère</sup> ligne	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €
<b>Total</b>	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €
Patients précédemment traités par ipilimumab	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €

Source : réponses techniques fournies par l'industriel

Ce scénario d'arrêt de traitement permet de réduire l'impact budgétaire total de [REDACTED] € (portant l'impact budgétaire total à [REDACTED] €) du fait d'une durée de traitement moins longue.

- Scénario 2 : arrêt de traitement pour pembrolizumab et nivolumab après progression.

**Tableau 56.** Analyse d'impact budgétaire scénario 2

Population	Impact budgétaire (€) à 1 an	Impact budgétaire (€) à 2 ans	Impact budgétaire (€) à 3 ans
BRAF+, en 1 <sup>ère</sup> ligne	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €
BRAF+, après un anti-BRAF	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €
Patients BRAF-, en 1 <sup>ère</sup> ligne	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €
<b>Total</b>	[REDACTED] €	[REDACTED] €	[REDACTED] €

Patients précédemment traités par ipilimumab	██████ €	██████ €	██████ €
--	----------	----------	----------

Source : réponses techniques fournies par l'industriel

A l'inverse du scénario précédent, ce scénario d'arrêt de traitement augmente l'impact budgétaire total de ██████ € (portant l'impact budgétaire total à ██████ €) du fait d'une durée de traitement plus longue.

- Scénario 3 : prix de pembrolizumab +20%.

**Tableau 57.** Analyse d'impact budgétaire scénario 3

Population	Impact budgétaire (€) à 1 an	Impact budgétaire (€) à 2 ans	Impact budgétaire (€) à 3 ans
BRAF+, en 1 <sup>ère</sup> ligne	██████ €	██████ €	██████ €
BRAF+, après un anti-BRAF	██████ €	██████ €	██████ €
Patients BRAF-, en 1 <sup>ère</sup> ligne	██████ €	██████ €	██████ €
<b>Total</b>	██████ €	██████ €	██████ €
Patients précédemment traités par ipilimumab	██████ €	██████ €	██████ €

Source : réponses techniques fournies par l'industriel

Ce scénario d'augmentation du prix de pembrolizumab accroît l'impact budgétaire total de ██████ € (portant l'impact budgétaire total à ██████ €).

- Scénario 4 : prix de pembrolizumab -20%.

**Tableau 58.** Analyse d'impact budgétaire scénario 4

Population	Impact budgétaire (€) à 1 an	Impact budgétaire (€) à 2 ans	Impact budgétaire (€) à 3 ans
BRAF+, en 1 <sup>ère</sup> ligne	██████ €	██████ €	██████ €
BRAF+, après un anti-BRAF	██████ €	██████ €	██████ €
Patients BRAF-, en 1 <sup>ère</sup> ligne	██████ €	██████ €	██████ €
<b>Total</b>	██████ €	██████ €	██████ €
Patients précédemment traités par ipilimumab	██████ €	██████ €	██████ €

Source : réponses techniques fournies par l'industriel

Ce scénario de baisse du prix de pembrolizumab diminue l'impact budgétaire total de ██████ € (permettant de générer des économies en portant l'impact budgétaire total à ██████ €).

- Scénario 5 : Impact budgétaire de pembrolizumab dans un monde sans anti-PD1.

**Tableau 59.** Parts de marché scénario 5

« monde sans » pembrolizumab			« monde avec » pembrolizumab		
Année 1	Année 2	Année 3	Année 1	Année 2	Année 3
BRAF+, en première ligne					

Ipilimumab	█ %	█ %	█ %	█ %	█ %	█ %
Vemurafenib	█ %	█ %	█ %	█ %	█ %	█ %
Dabrafenib	█ %	█ %	█ %	█ %	█ %	█ %
Anti-PD1	█ %	█ %	█ %	█ %	█ %	█ %
<b>BRAF+, après un anti-BRAF</b>						
Ipilimumab	█ %	█ %	█ %	█ %	█ %	█ %
Chimiothérapie	█ %	█ %	█ %	█ %	█ %	█ %
Anti-PD1	█ %	█ %	█ %	█ %	█ %	█ %
<b>Patients BRAF-, en première ligne</b>						
Ipilimumab	█ %	█ %	█ %	█ %	█ %	█ %
Chimiothérapie	█ %	█ %	█ %	█ %	█ %	█ %
Anti-PD1	█ %	█ %	█ %	█ %	█ %	█ %

Source : réponses techniques fournies par l'industriel

**Tableau 60.** Analyse d'impact budgétaire scénario 5

Population	Impact budgétaire (€) à 1 an	Impact budgétaire (€) à 2 ans	Impact budgétaire (€) à 3 ans
BRAF+, en 1 <sup>ère</sup> ligne	█ €	█ €	█ €
BRAF+, après un anti-BRAF	█ €	█ €	█ €
Patients BRAF-, en 1 <sup>ère</sup> ligne	█ €	█ €	█ €
<b>Total</b>	█ €	█ €	█ €

Source : réponses techniques fournies par l'industriel

- Scénario 6a : borne basse de l'estimation de la population cible (2687 patients).

**Tableau 61.** Analyse d'impact budgétaire scénario 6a

Population	Impact budgétaire (€) à 1 an	Impact budgétaire (€) à 2 ans	Impact budgétaire (€) à 3 ans
BRAF+, en 1 <sup>ère</sup> ligne	█ €	█ €	█ €
BRAF+, après un anti-BRAF	█ €	█ €	█ €
Patients BRAF-, en 1 <sup>ère</sup> ligne	█ €	█ €	█ €
<b>Total</b>	█ €	█ €	█ €
Patients précédemment traités par ipilimumab	█ €	█ €	█ €

Source : réponses techniques fournies par l'industriel

Ce scénario d'estimation basse de la population cible aboutit à une réduction de █ € de l'impact budgétaire total (estimé à █ €) du fait du plus faible nombre de patients traités.

- Scénario 6b : borne basse de l'estimation de la population cible (3131 patients).

Population	Année 1	Année 2	Année 3
BRAF +, en 1ère ligne	██████	██████	██████
BRAF +, après un inhibiteur de BRAF	██████	██████	██████
BRAF -	██████	██████	██████
IPI-Traités	██████	██████	██████
<b>TOTAL</b>	██████	██████	██████

Ce scénario d'estimation haute de la population cible aboutit à une augmentation de ██████ € de l'impact budgétaire total (estimé à ██████ €) du fait du plus grand nombre de patients traités.

Les auteurs soulignent que ces scénarios illustrent la forte variabilité des résultats face aux scénarios sans les nouvelles molécules mais que cet impact budgétaire ne serait du qu'en partie à pembrolizumab (à hauteur de ██████ %) dans la mesure où il représente l'ensemble de la classe des anti-PD1. Ils notent que les autres facteurs impactant les résultats sont les hypothèses de prix, contrairement aux hypothèses d'arrêt de traitement qui impactent peu les résultats.

Il est précisé que la validation interne du modèle a été testée à travers le contrôle qualité des fonctionnalités et calcul du modèle par un tiers. Des scénarios extrêmes ont été testés afin de garantir la cohérence des résultats du modèle.

La validation externe du modèle a été opérée via la validation des données d'entrée du modèle par un comité scientifique d'experts. La cohérence de ces données avec les résultats obtenus a été vérifiée. Les résultats en termes de bénéfice clinique ont été comparés aux données disponibles de l'essai KEYNOTE 006. Les auteurs précisent que le modèle a été configuré avec les données d'entrée issues d'autres études, afin de comparer les résultats du modèle.

## 5.2 Analyse critique concernant l'analyse de sensibilité du modèle

Le processus de validation tel que décrit par les auteurs semble rigoureux, mais aucun élément ne permet de juger de ces différentes étapes. Les différentes étapes du processus de validation auraient pu être présentées afin de fournir des éléments sur la sensibilité du modèle.

Par exemple, fournir la comparaison des résultats du modèle à ceux des études employées pour la validation aurait permis de documenter le réalisme du modèle ainsi que la pertinence des données utilisées.

La façon dont le bénéfice clinique observé a pu être validé comparativement aux résultats de l'essai KEYNOTE-006 n'est pas claire. En particulier, dans quelle partie du modèle d'impact budgétaire le bénéfice clinique est-il observable, dans la mesure où seuls des coûts constituent les résultats du modèle.

Des analyses de sensibilités déterministes testant la variabilité de l'impact budgétaire en fonction des valeurs des paramètres d'entrée du modèle auraient pu être conduites. De même que des analyses en scénarios.

Au regard du faible niveau de présentation des données utilisées ainsi que de leurs sources (coûts, parts de marché, paramètres permettant de définir la population cible), des analyses de sensibilité auraient permis d'évaluer l'incertitude relative à l'utilisation de ces données ainsi que le niveau de confiance à accorder aux résultats de l'analyse.

### Résumé de l'analyse d'impact budgétaire

→ D'après les résultats de l'analyse présentée par les auteurs, environ [REDACTED] patients par an initieraient un traitement par pembrolizumab (toutes sous-populations confondues), pour un impact budgétaire à 3 ans estimé à [REDACTED] euros.

Néanmoins cette analyse représente l'impact budgétaire de la substitution entre pembrolizumab et nivolumab (chez les patients naïfs d'ipilimumab), permettant de dégager des économies du fait d'un différentiel de coût d'administration. Cette situation de substitution n'est pas représentative du marché actuel et tend à minimiser l'impact budgétaire imputable à pembrolizumab.

→ Suite à l'échange technique, les auteurs ont présenté un scénario modélisant l'impact budgétaire de l'arrivée des traitements anti-PD1 (dans le traitement du mélanome) qu'ils estiment à [REDACTED] euros, pour lesquels ils considèrent que [REDACTED] (soit [REDACTED] %) sont attribuables à pembrolizumab.

→ Quel que soit le scénario considéré, la modélisation de l'impact budgétaire fait appel à des données de coûts (incluant la progression et le suivi du traitement) issues des résultats du modèle coût-efficacité dont les limites ont été discutées dans l'annexe 1.

→ Données attendues pour une future analyse d'impact budgétaire :

- données épidémiologiques permettant d'estimer la population cible ainsi que sa répartition en sous-population ;
- données de parts de marché issues de l'extrapolation du nombre de produits distribués ;
- données de progression et de suivi du traitement permettant d'estimer la durée effective de traitement par patient ;
- données de coût et de consommation unitaire de ressources par patient traité.



## Annexe 4 – Echange avec l'industriel

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

### Choix structurants de l'évaluation

---

#### Les stratégies comparées

##### 1) Concernant les comparateurs, il est attendu :

- a. la présentation exhaustive de l'ensemble des traitements possibles en fonction du statut mutationnel BRAF, de la ligne de traitement et du traitement antérieur ;
- b. la justification du choix des comparateurs finalement retenus dans le modèle pour chacune des quatre sous-populations sur la base :
  - des données de pratique courante (étude observationnelle ou avis d'experts cliniciens) ;
  - des données cliniques disponibles pour alimenter le modèle.

#### L'horizon temporel

- 2) Compte tenu de l'incertitude forte liée aux extrapolations faites sur les données de survie dans le modèle, il est attendu que l'horizon temporel soit de 20 ans.
- 3) L'analyse de référence avec un horizon temporel de 20 ans devra être accompagnée d'analyses de sensibilité à 5, 10, 15 et 30 ans.

#### La durée de traitement

- 4) Pourriez-vous indiquer la moyenne de la durée de traitement jusqu'à progression dans le modèle pour pembrolizumab et tous ses comparateurs ?
- 5) Pourriez-vous justifier l'hypothèse retenue en analyse de référence sur la durée de traitement de pembrolizumab, à savoir que parmi les patients vivants sans progression après 24 mois de traitement, la moitié d'entre eux continue le traitement pendant un an et la moitié arrête le traitement.
- 6) Pourriez-vous expliciter quelle hypothèse a été faite pour la durée de traitement de nivolumab ?
- 7) Il est attendu que la même hypothèse de durée de traitement soit faite pour nivolumab et pour pembrolizumab.

#### Les événements indésirables (EI)

- 8) Pourriez-vous confirmer :
  - a. que la prise en compte des EI (hors troubles endocriniens) dans le modèle repose sur l'hypothèse selon laquelle la fréquence de survenue des EI sur tout l'horizon temporel et quelle que soit la durée de traitement, correspond au pourcentage de patients ayant eu un EI dans les essais ;
  - b. et que cette hypothèse est faite pour pembrolizumab et tous ses comparateurs.

- 9) Il est attendu que la prise en compte des EI repose sur le calcul d'un taux annuel d'EI appliqué en cohérence avec la durée du traitement, pour le produit et tous ses comparateurs.

## Modélisation

### La population simulée

- 10) Pourriez-vous confirmer que le rapport d'étude de mars 2015 intitulé « prise en charge du mélanome métastatique : traitements, soins et ressources consommées et données d'efficacité en vie réelle » (référence 20), correspond bien à l'étude AMEL ?
- 11) Pourriez-vous préciser les moyens mis en place dans l'étude AMEL pour assurer la représentativité des médecins, et discuter cette représentativité ?
- 12) Pourriez-vous confirmer que les patients inclus dans l'étude AMEL sont tous atteints d'un mélanome avancé non résécable stade III ou IV métastatique ?
- 13) Pourriez-vous confirmer que les caractéristiques et le profil clinique des patients traités en 1<sup>ère</sup> ligne dans l'étude AMEL correspondent à des patients chez qui un mélanome avancé a été diagnostiqué soit en diagnostic initial soit à la suite d'une récurrence ? Dans l'affirmative, pourriez-vous préciser les pourcentages de patients en diagnostic initial et en récurrence à l'inclusion dans l'étude en complétant le tableau ci-dessous ?

	1 <sup>ère</sup> ligne de l'étude AMEL	2 <sup>ème</sup> ligne de l'étude AMEL
Diagnostic initial		
Diagnostic de récurrence		

- 14) Pourriez-vous fournir l'article complet de Bedane *et al.*

### Les événements indésirables (EI)

- 15) Concernant la prise en compte des EI de grade 3 à 5, il est rapporté que seuls ceux dont la fréquence était supérieure à 3% étaient pris en compte. Pouvez-vous confirmer que par « fréquence », il est entendu le pourcentage de patients dans l'essai considéré ayant eu un EI de grade 3 à 5 (cf. question 9) ?
- 16) Compte tenu de l'écart constaté entre les pourcentages de patients ayant eu un EI de grade 3 à 5 lié au traitement dans l'essai KEYNOTE-006 (13,9%) et dans le modèle (4,9%), pourriez-vous compléter les tableaux 20 p. 64 et 27 p. 83 du rapport technique en indiquant pour chaque traitement (y compris la chimiothérapie) :
- le pourcentage total d'EI de grade 3 à 5 liés au traitement observé dans l'essai considéré ;
  - la période de suivi de l'essai considéré ;
  - le pourcentage total d'EI de grade 3 à 5 finalement pris en compte dans le modèle.
- 17) Pourriez-vous justifier le choix de ne pas avoir pris en compte les EI dont la fréquence est inférieure à 3% ?

### La modélisation des données de survie

- 18) Pourriez-vous expliciter avec précision, sans renvoyer exclusivement à des références bibliographiques :
- comment est construite la courbe de survie du bras contrôle « chimiothérapie » à partir de l'algorithme de Korn *et al.* ;

- quelles données de la publication de Balch *et al.* sont utilisées et comment sont-elles extrapolées (le tableau 6 p. 202 de l'annexe du rapport technique n'est pas suffisamment informatif).

**19) Pourriez-vous fournir les courbes de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) sur tout l'horizon temporel pour chacune des quatre sous-populations (naïfs d'ipilimumab BRAF muté, naïfs d'ipilimumab BRAF muté après un anti-BRAF, naïfs d'ipilimumab BRAF non muté, et prétraités par ipilimumab), pour tous les traitements comparés (pembrolizumab et tous ses comparateurs y compris ceux sans prix public)?**

*Explication de la question : Idéalement, pour une population donnée, rapporter les courbes de tous les comparateurs sur une même figure avec en trait plein la SG et en trait pointillé la SSP, en utilisant des couleurs différentes par produit. Si par souci d'une meilleure lisibilité, plusieurs figures sont fournies pour une même population, nous vous remercions d'utiliser la même échelle en abscisses et ordonnées.*

**20) Pourriez-vous également fournir pour les quatre sous-populations, les pourcentages de patients dans les trois états du modèle (vivants sans progression, en progression, décédés) à 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans, 5 ans, 10 ans, 15 ans, 20 ans et 30 ans, pour tous les traitements comparés (y compris ceux sans prix public) ? Ces résultats pourront être présentés dans un tableau (cf. exemple ci-dessous).**

Exemple de présentation des résultats pour les patients prétraités par ipilimumab :

	Pembrolizumab			Chimiothérapie		
	SSP	PP	DCD	SSP	PP	DCD
1						
2						
3						
4						
5						
10						
15						
20						
30						

**Notes.** SSP : vivants ne survie sans progression, PP : vivants en post-progression, DSC : décédés

- 21) Concernant l'extrapolation des données de SG, pourriez-vous discuter, pour chaque population, la transposabilité des données du registre américain publiées par Balch *et al.* à la population de patients à traiter en France pour chacune des deux sous-populations, naïfs et prétraités par ipilimumab. En particulier, comment justifiez-vous l'utilisation de ces données recueillies avant la mise à disposition d'ipilimumab dans le traitement du mélanome avancé, pour la sous-population de patients prétraités par ipilimumab ?
- 22) Dans le rapport, il est parfois fait mention de l'étude de Balch 2001 et parfois de celle de Balch 2009. Pourriez-vous clarifier la source des données ?

[Chez les patients naïfs d'ipilimumab](#)

- 23) Pourriez-vous indiquer les durées de suivi des études incluses dans la méta-analyse ?
- 24) Dans le rapport de la méta-analyse, l'extrapolation des données de SG de nivolumab est réalisée à partir des données de SSP de nivolumab selon la méthode de Flaherty *et al.* Cette méthode n'ayant finalement pas été retenue dans le modèle médico-économique (où l'hypothèse est faite d'une SG de nivolumab seul ou en association à ipilimumab, équivalente à celle de pembrolizumab), pourriez-vous expliciter les points suivants :**
- a. **Comment les données de la SG de pembrolizumab ont-elles été utilisées pour réaliser la méta-analyse ? Les données du bras pembrolizumab de l'essai KEYNOTE-006 ont-elles été utilisés pour renseigner celles des bras nivolumab et nivolumab associé à ipilimumab des essais Checkmate concernés ?**

**b. Les résultats des HR de la SG pembrolizumab vs comparateurs en fonction du temps présentés dans le rapport technique (cf. tableaux 15, 16 et 17) semblent les mêmes que ceux du rapport de la méta-analyse (cf. figures 11, 7 et 3, respectivement) alors que les données de SG de nivolumab utilisées pour ces estimations ne sont a priori pas les mêmes.**

- 25) Pouvez-vous discuter et interpréter les résultats en termes de SG et SSP obtenus pour chaque réseau de la méta-analyse, comme cela est fait dans le rapport de Redwood Outcomes ?
- 26) Il semble y avoir une incohérence entre le rapport de la méta-analyse de Redwood Outcomes et le rapport technique concernant l'hypothèse selon laquelle DTIC est équivalente à gp100 : cette hypothèse est rapportée être posée pour les BRAF muté en 1<sup>ère</sup> ligne dans le rapport de Redwood Outcomes (p. 54 de ce rapport) et pour les BRAF non muté en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement dans le rapport technique. Pourriez-vous clarifier ce point ?
- 27) Il semble y avoir une incohérence concernant la méthode d'extrapolation de la SSP entre le corps du rapport technique et son annexe. Dans le rapport technique, il est indiqué que la courbe de Kaplan Meier de l'essai KEYNOTE-006 est utilisée pour modéliser les données de SSP sur les 60 premières semaines (cf. tableau 18 p. 60) alors que dans l'annexe il est rapporté qu'un modèle paramétrique est utilisé après la 13<sup>ème</sup> semaine (cf. annexe 6, p. 193-194 du rapport technique). Pourriez-vous clarifier ce point ? Si un modèle paramétrique a effectivement été utilisé après la 13<sup>ème</sup> semaine, pourriez-vous préciser lequel ?
- 28) Pourriez-vous confirmer que, dans la méta-analyse, il a été fait l'hypothèse que le statut mutationnel BRAF n'est pas une variable d'interaction avec l'effet traitement en termes de SG et de SSP pour tous les traitements non ciblés BRAF, à savoir : pembrolizumab, nivolumab, nivolumab en association à ipilimumab, ipilimumab et chimiothérapie ?
- 29) Concernant l'extrapolation des données de survie globale, pourriez-vous préciser si la courbe de l'étude de Schadendorf *et al.* utilisée est celle des patients naïfs de traitement ?
- 30) Concernant l'extrapolation entre 60 semaines et 30 ans des données de SSP de pembrolizumab, le choix s'est fait entre la loi de Weibull et la loi exponentielle. Il s'est finalement porté sur la loi de Weibull au regard des données attendues à 5 ans et 10 ans par rapport à ipilimumab (cf. discussion p. 196 du rapport technique). Néanmoins, on note une grande différence entre 100 et 200 semaines entre ces deux lois et le choix de la loi de Weibull ne semble pas conservateur (cf. figure 4 p. 197). Pourriez-vous :**
- d'avantage argumenter votre choix pour la loi de Weibull plutôt que la loi exponentielle ;**
  - faire une analyse de sensibilité en utilisant la loi exponentielle plutôt qu'en utilisant les autres lois qui avaient été d'emblée écartées du fait du manque de vraisemblance des données extrapolées avec ces lois ?**

[Chez les patients prétraités par ipilimumab](#)

- 31) Pourriez-vous préciser quelles sont les données de la publication de Schadendorf *et al.* qui ont été utilisées dans cette population ?

**Estimation des résultats de santé**

- 32) Pourriez-vous préciser quelle était la fréquence de recueil des données de qualité de vie dans l'essai KEYNOTE-002 et KEYNOTE-006 et la proportion de données manquantes ?

*Explication de la question : Dans l'essai KEYNOTE-002 (rapport détaillé soumis à la Commission de la Transparence), la fréquence de recueil est détaillée : base (correspondance non précisée), semaine 3, semaine 6, semaine 12, semaine 24 et semaine 36. La compliance est également renseignée : plutôt bonne*

*jusqu'à la semaine 24, elle devient faible en particulier dans le groupe contrôle (nombreuses erreurs d'enregistrement des données). A priori, les scores des patients sujets au cross-over n'ont pas été intégrés. Il est également précisé que l'approche de la fin de vie a été prise en compte dans l'estimation des utilités. Dans l'essai KEYNOTE-006, aucune information n'est disponible.*

*Il est attendu que les auteurs indiquent clairement pour les deux populations à quel moment les données ont été recueillies, quelles étaient les données disponibles (ou bien les pourcentages de données manquantes ou erronées) et renseignent sur la prise en compte de la fin de vie dans l'estimation des utilités.*

**33) Pourriez-vous préciser à partir de quelle population et de quels critères ont été obtenus les scores d'utilité associés aux états de santé « survie sans progression » et « survie post-progression » pour les deux populations ?**

34) Les valeurs d'utilité ont-elles été appliquées de façon constante dans le modèle à chaque cycle, notamment à l'approche de la fin de vie ?

**35) Pourriez-vous apporter des précisions sur l'obtention des désutilités liées à la survenue des événements indésirables ?**

*Explication de la question : Les scores EQ-5D recueillis dans l'essai clinique KEYNOTE-006 pour les patients naïfs de traitement et KEYNOTE-002 pour les patients prétraités par ipilimumab, ont permis de décrire la qualité de vie des patients selon que le questionnaire était complété pendant la survenue d'un effet indésirable de grade 3 à 5 ou non. Il est attendu que les auteurs discutent la robustesse de la méthode utilisée : notamment, le nombre de patients, le type d'événements indésirables, le recueil systématique pour les patients atteints.*

36) Il est attendu que la prise en compte des désutilités soit en cohérence avec la fréquence des EI appliquée dans le modèle (cf. question 9) ?

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

*Explication de la question : Il est attendu qu'une recherche documentaire visant à identifier les données publiées sur les utilités soit conduite afin de discuter la robustesse des données intégrées dans l'évaluation et construire des scénarios alternatifs permettant de documenter l'incertitude. La méthode et les résultats de la recherche documentaire devraient être présentés. Il est attendu par ailleurs que les sources identifiées soient utilisées en analyse de sensibilité.*

## Estimation des coûts

**38) Pourriez-vous expliciter comment les consommations de soins recueillies dans l'étude AMEL ont été utilisées pour renseigner les différents postes de coûts pris en compte pour chaque traitement ? Pourriez-vous préciser quelles hypothèses ont été faites sachant que dans les résultats de l'étude AMEL, les traitements pris en compte sont différents de ceux évalués dans le modèle ?**

*Explication de la question : Dans l'étude AMEL, la description de l'utilisation des ressources de santé et des soins consommés a été effectuée pour les produits dont les effectifs étaient supérieurs à 10 (dacarbazine, témozolomide, vemurafenib et ipilimumab pour les patients traités en 1<sup>ère</sup> ligne). Il est attendu que les auteurs explicitent comment à partir des données de l'étude AMEL, les coûts d'administration du traitement, des hospitalisations, de l'imagerie médicale, de la radiothérapie et des transports ont été affectés pour chaque traitement pris en compte dans le modèle et ce, en fonction des deux populations.*

39) Pourriez-vous justifier de ne pas avoir pris en compte dans les postes de coûts, les consultations et la chirurgie des ganglions ou des métastases, alors que ces consommations de soins sont recueillies dans l'étude AMEL ?

40) Pourriez-vous justifier les choix suivants au regard de la perspective collective adoptée :

- a. seule la part remboursée des coûts de transport des patients en ALD semble prise en compte et aucune justification n'est apportée concernant le reste à charge des patients ;

- b. de la même façon, les dépassements d'honoraires doivent être pris en compte dans le modèle.

*Explication de la question : Dans la perspective collective telle que définie et recommandée par la HAS, l'ensemble des coûts directs doit être pris en considération indépendamment de qui en supporte le financement.*

- 41) Pourquoi le calcul du coût d'administration n'a-t-il pas été envisagé selon les différents types de prise en charge ?

*Explication de la question : Dans l'étude AMEL la prise en charge du traitement peut être effectuée en hospitalisation de jour, ambulatoire, hospitalisation complète, hospitalisation à domicile (HAD). Pour le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne par exemple, 17,6% des patients sont traités en hospitalisation complète. Le coût d'administration retenu dans les paramètres économique du modèle est uniquement fondé sur un traitement en hospitalisation de jour, valorisé par le GHM « de chimiothérapie pour tumeur en séance ». Pour justifier ce choix une analyse du PMSI aurait pu être utile.*

- 42) Le poste de coût « spécialités pharmaceutiques en sus » du coût total du GHM 28Z07Z a-t-il été remplacé par le tarif en sus des spécialités concernées par cette tarification ?

*Explication de la question : Le coût total du GHM 28Z07Z comprend un poste de coût « spécialités pharmaceutiques en sus ». Ce coût n'étant pas spécifique au traitement du mélanome cutané, il aurait dû être retiré pour tous les comparateurs et remplacé par le tarif en sus des spécialités concernées par la tarification en sus.*

- 43) Pourriez-vous apporter des précisions concernant le coût de la gestion des EI associés au traitement et renseigner les trois points suivants :

- a. Il est attendu un tableau récapitulatif présentant le coût des EI selon leur fréquence en fonction des traitements.
- b. Pourriez-vous justifier pourquoi dans le modèle Excel, le coût de la neutropénie de grade  $\geq 3$  n'est-il pas pris en compte ?
- c. Le coût des hospitalisations liées aux EI est a priori pris en compte dans les données de l'étude de Bilir *et al.* 2013. Pourriez-vous apporter des éléments d'information afin de montrer que les données prises en compte ne conduisent pas à sous-estimer le coût des hospitalisations liées aux EI ?

- 44) **Pourriez-vous présenter un tableau récapitulatif, par traitement, du calcul des coûts par postes de soins : coût d'acquisition du traitement, coût d'administration du traitement en fonction des types d'administration, coût de la gestion des événements indésirables associés au traitement ? Il est attendu que ces tableaux fassent apparaître les volumes de consommation et leur valorisation.**

- 45) **Pourriez-vous expliciter en détail comment les consommations de soins identifiées dans l'étude AMEL, ont été attribuées à un état de santé du modèle ? Pourriez-vous discuter des conséquences de cette simplification sur les résultats du modèle ?**

*Explication de la question : Le modèle a besoin d'être alimenté par un coût hebdomadaire lié à l'état de santé « survie sans progression » et « survie post-progression ».*

*Dans l'étude AMEL, les consommations de soins sont comptabilisées par ligne de traitement mais de façon indépendante et les données ne permettent pas de reconstituer les consommations de soins en fonction d'une trajectoire de traitements.*

*A priori, les auteurs ont fait l'hypothèse que les consommations de soins reçues lors du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne avant la progression correspondent à l'état de santé « survie sans progression » et les consommations de soins reçues après la progression correspondent à l'état de santé « post-progression », la progression étant un événement.*

*Il est attendu que cette hypothèse soit confirmée, une explication détaillée de la méthode utilisée pour attribuer les consommations de soins par ligne de traitement identifiées dans l'étude AMEL à un état de santé, et de discuter des conséquences de cette simplification sur les résultats du modèle.*

46) Pourriez-vous expliciter comment a été calculé le nombre moyen de jours d'hospitalisations par semaine pour la survie sans progression, la survie post-progression et la fin de vie?

*Explication de la question : Comment les données de l'étude AMEL permettent-elles d'identifier un volume d'hospitalisation pour les états de santé « survie sans progression » et « survie post-progression » ainsi qu'un volume d'hospitalisation de fin de vie, c'est-à-dire survenant dans les 12 semaines précédant le décès ? Est-il possible d'avoir plus de détails sur les calculs réalisés ?*

47) Dans l'étude AMEL le nombre total de séjours en hospitalisation complète ainsi que le motif sont renseignés. Pourquoi avoir valorisé les hospitalisations (hors administration du traitement ou gestion d'un EI) uniquement à partir du GHM « tumeur de la peau » ?

48) Comment les consommations de soins liées à l'imagerie, à la radiothérapie et aux transports ont-elles été reportées par état de santé du modèle ? Pourriez-vous préciser les calculs effectués ?

49) Pourquoi les séances de radiothérapie sont-elles prises en compte dans le coût de suivi et non dans le coût de traitement ? Quelle est la répartition des patients qui bénéficient de séances de radiothérapie en fonction des traitements? Il est attendu un tableau qui fasse apparaître les volumes de consommation en fonction des traitements.

**50) Pourriez-vous présenter un tableau récapitulatif, par traitement, des postes de coût pris en compte dans le calcul des coûts de suivi associés à la prise en charge, selon le volume de consommation de soins? Il est attendu que ces tableaux fassent apparaître les volumes de consommation et leur valorisation.**

**51) De la même façon, pourriez-vous présenter un tableau récapitulatif, pour chaque intervention comparée, des coûts totaux pour l'ensemble des postes de soins pris en compte dans le modèle ?**

52) Pourriez-vous préciser les indices de prix à la consommation utilisés pour revaloriser les coûts en euros 2015?

## Résultats et analyses de sensibilité

---

### Analyse de référence

**53) Il est attendu qu'une nouvelle analyse de référence soit réalisée en cohérence avec les demandes exposées précédemment. Cette analyse de référence devra notamment prendre en compte :**

- un horizon temporel de 20 ans ;
- l'ensemble des comparateurs pertinents, y compris les traitements dont le prix n'est pas publié et ce, en posant les hypothèses de prix suivantes :
  - pour nivolumab : un coût de traitement (et non d'un coût d'acquisition) équivalent au coût de traitement de pembrolizumab sur une prise en charge d'un an ;
  - pour trametinib : ██████████ ;
- l'ensemble des coûts en accord avec une perspective collective (incluant les coûts non remboursés par l'Assurance Maladie) ;
- une durée de traitement selon l'hypothèse faite dans le modèle transmis initialement ;
- les événements indésirables sur la base d'un taux annuel de survenue appliqué en cohérence avec la durée du traitement.

Concernant les estimations des paramètres du modèle (proportions de patients dans les différents états du modèle, fréquences des EI, utilités, désutilités et coûts), toutes les modifications faites en réponse aux demandes devront être intégrés dans l'analyse de référence. Une justification est attendue dans tous les cas où les modifications demandées ne seraient pas apportées.

54) L'analyse de référence devra être accompagnée :

a. d'une analyse de sensibilité en scénario notamment sur les prix suivants :

- pour nivolumab : [REDACTED]
- pour trametinib : [REDACTED] ;

b. d'une analyse en scénario combinant les deux hypothèses de prix précédentes.

c. d'analyses en scénario sur la durée de traitement des patients toujours vivants, sans progression à 24 mois :

- un scénario testant, comme cela a déjà été fait, une durée de traitement jusqu'à progression ;
- et d'autres scénarios déterminés en fonction des pratiques attendues au vu des pourcentages de patients vivants sans progression après 24 mois dans le modèle.

Il est attendu que la fréquence de survenue des EI soit ajustée en cohérence avec la durée de traitement des différents scénarios (cf. question 9).

55) L'analyse de référence et les analyses en scénarios doivent être accompagnées d'une analyse de sensibilité probabiliste.

## Résultats

56) Il est attendu que la présentation des résultats (analyse de référence, analyses de sensibilité déterministes et en scénario) soit systématiquement accompagnée d'une figure présentant ces résultats sur la frontière d'efficience.

57) Concernant les résultats sur les coûts, comment expliquez-vous le faible coût de prise en charge des EI sur tout l'horizon temporel (30 ans) dans le modèle ? Par exemple dans le tableau 58 p. 114, chez les patients naïfs d'ipilimumab, ces coûts varient de 5€ pour dabrafenib à 122€ pour la chimiothérapie. Cette question rejoint les questions précédentes sur les fréquences des EI dans le modèle et il est attendu que ces fréquences soient revues en analyse de référence de sorte à être cohérentes avec les connaissances sur la tolérance des traitements.

## Analyses de sensibilité

58) Il est attendu des analyses de sensibilité prenant en compte les coûts détaillés par poste.

59) Concernant les paramètres des lois testées en analyse de sensibilité probabilistes, pouvez-vous expliciter la méthode utilisée pour les estimer ? En effet, les paragraphes 6.2 et 6.3 du rapport technique rapportant la méthode des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes renvoient à l'annexe 10 du rapport technique dans laquelle figure un tableau avec les lois utilisées (famille et paramètres) mais sans justification de ces choix (famille de lois et paramètres).



- 60) Dans les analyses de sensibilité, pourriez-vous indiquer pour chaque RDCR rapporté, la variation relative par rapport au RDCR de l'analyse de référence ?

Chez les patients naïfs d'ipilimumab

- 61) Il est mentionné qu'une analyse de sensibilité déterministe a été faite sur le modèle paramétrique utilisé pour modéliser les données de SSP après la semaine 13. Pourriez-vous expliquer ce délai de 13 semaines sachant que dans la partie du rapport technique sur l'extrapolation des données de SSP, il est indiqué que la courbe de Kaplan Meier est utilisée sur les 60 premières semaines (cf. tableau 19 p. 62) et qu'il n'est pas fait mention d'un délai de 13 semaines au-delà duquel un modèle paramétrique aurait été utilisé.
- 62) Concernant les analyses de sensibilité déterministes, celles-ci n'ont été conduites que pour la comparaison par rapport à ipilimumab. Il est attendu également une comparaison par rapport à nivolumab, en présentant les résultats :
- a. sur une frontière d'efficience pour chaque paramètre et borne testée ;
  - b. avec un graphique de Tornado pour chaque comparaison deux à deux.
- 63) Il est attendu que soit explorée en analyse de sensibilité déterministe, l'incertitude sur la SG, par exemple en testant les bornes des intervalles de confiance/crédibilité des HR estimés de pembrolizumab vs ipilimumab et vs les autres comparateurs.
- 64) **Il est attendu que soit explorée en analyse de sensibilité probabiliste, l'incertitude sur les données de SG et de SSP, notamment en rendant compte i) de l'incertitude sur les estimations des HR de pembrolizumab vs ipilimumab et vs les autres comparateurs, et ii) de l'incertitude sur les estimations des paramètres des lois utilisées pour modéliser la SSP entre 60 semaines et 30 ans, en tenant compte de la corrélation de ces paramètres le cas échéant (dans ce cas la méthode utilisée est attendue être explicitée).**
- 65) Concernant l'exploration de l'incertitude sur la SG, pourriez-vous expliquer l'intérêt de l'analyse en scénario consistant à tester une loi log-normale sur les 60 premières semaines au lieu de la courbe de Kaplan-Meier de l'essai KEYNOTE-006 ?

Chez les patients prétraités par ipilimumab

- 66) Concernant l'exploration de l'incertitude sur la survie globale, pourriez-vous expliciter la méthode ayant servi à déterminer la loi suivie par le HR 2-stage en analyse de sensibilité probabiliste ?
- 67) **Concernant l'exploration de l'incertitude sur l'estimation de la SSP entre 0 et 13 semaines, il est attendu que celle-ci soit explorée en analyse de sensibilité probabiliste, par exemple en testant les bornes de l'intervalle de confiance du HR de pembrolizumab vs chimiothérapie.**
- 68) **Concernant l'exploration de l'incertitude sur la survie sans progression, il est attendu que celle-ci soit prise en compte dans l'analyse de sensibilité probabiliste, notamment en rendant compte de l'incertitude autour des estimations moyennes des paramètres des lois de Gompertz utilisées en analyse de référence pour extrapoler les données de SSP de pembrolizumab et de la chimiothérapie.**
- 69) Concernant l'analyse de sensibilité probabiliste, pourriez-vous fournir un graphique en nuage de points avec une échelle pour l'axe des ordonnées plus adaptées, de sorte que le graphique soit plus facilement lisible ?
- 70) Concernant l'exploration de l'incertitude sur la survie globale, pourriez-vous expliquer l'intérêt de l'analyse en scénario consistant à tester une loi log-normale sur les 48 premières semaines au lieu de la courbe de Kaplan-Meier de l'essai KEYNOTE-002 ?

## Validité du modèle

---

- 71) Il est attendu que les coûts pris en compte dans le modèle à partir des données de l'étude AMEL soient comparés aux données disponibles (par exemple à partir du PMSI).
- 72) Il est attendu que soient comparés les résultats en termes de survie sans progression et survie globale générés par le modèle à différents temps aux données disponibles dans la pathologie.

## Analyse d'impact budgétaire

---

L'analyse d'impact budgétaire (AIB) constitue un complément important de l'analyse de l'efficacité dans un objectif d'aide à la décision même si sa mise en œuvre est optionnelle.

Documenter l'impact budgétaire du remboursement d'un traitement nécessite néanmoins une méthodologie rigoureuse. Les questions suivantes ont ainsi été formulées afin d'aider à la compréhension et à l'analyse des éléments fournis.

Compte tenu que la plupart des données utilisées pour réaliser l'AIB proviennent de l'analyse coût-efficacité, la mise à jour des données suite aux questions posées doit être prise en compte, notamment concernant la perspective adoptée et les coûts.

### Choix structurants

- 73) Par rapport à la perspective adoptée dans l'analyse de l'efficacité et les coûts pris en compte, avez-vous modifié la perspective de l'AIB ? Dans l'affirmative, pourriez-vous renseigner les modifications effectuées ?

### Population cible

- 74) La population cible a été calculée à partir de l'étude AMEL : dans quelle mesure cette étude est-elle représentative des traitements des patients atteints de mélanome non résecable de stade III et métastatique stade IV en particulier ?

*Explication de la question : La taille de la population cible doit être déterminée à partir de la population totale, de la prévalence et de l'incidence de la pathologie en population générale.*

- 75) De manière générale, pourriez-vous détailler, pour chaque sous-population, chaque traitement et chaque année, le calcul de la population rejointe ?

- 76) Plus particulièrement, pourriez-vous détailler comment sont pris en compte l'évolution de l'incidence, les estimations de parts de marché, la survie sans progression et la durée de traitement ainsi que la survie globale dans le calcul de la population cible (cf. paragraphe « Pour les années suivantes » p. 108).

- 77) Pourriez-vous expliciter le mode de calcul et les différences entre :

- la population cible telle que calculée et présentée en nombre de patients initiant un traitement (cf. tableau 51 p. 109),
- la population traitée calculée et présentée en nombre de patients-année (cf. tableau 103 p. 149).

- 78) Pourriez-vous discuter des évolutions de la population initiant un traitement ainsi calculée ?

*Explication de la question : La population cible présentée décroît les années 2 et 3 par rapport à l'année 1. Elle croît l'année 3 par rapport à l'année 2. Quelle est l'intuition derrière de telles variations ?*

- 79) Les patients présentant la mutation BRAF, recevant un traitement inhibiteur de BRAF en L1, puis traités par ipilimumab en L2 sont-ils inclus dans l'analyse (chez les patients préalablement traités par ipilimumab)? Le cas échéant, pourriez-vous expliquer en particulier comment les lignes de traitement sont identifiées à partir de l'étude AMEL ?

*Explication de la question :* Le calcul de la population préalablement traité par ipilimumab à partir des 10% de l'étude AMEL se fonde sur la population ayant accès à la première ligne de traitement. Cette proportion inclue-t-elle uniquement les patients traités par ipilimumab en L1, ou également ceux traité en L2 après un inhibiteur de BRAF en L1 ?

- 80) Comment est pris en compte le pourcentage de patients en rechute dans l'estimation de la population de patients préalablement traités par ipilimumab ?

- 81) Pourriez-vous expliquer le fait que la population supportant les coûts des années de traitement suivant l'initiation reste constante par rapport à la population traitée l'année d'initiation du traitement ?

*Explication de la question :* La population initiant le traitement reste constante pour le calcul des coûts associés aux années 2 et 3 du traitement.

Par exemple, dans le modèle d'impact budgétaire, dans la feuille « Calculs-Avec », les cellules M19 et N19 (correspondant aux patients qui supportent les coûts de traitements de années suivant l'initiation) sont égales à la cellule L19 (qui correspond au nombre de patients initiant le traitement l'année 1). Pourriez-vous expliquer à quoi correspond cette population constante ?

Compte tenu de la pathologie, il est peu vraisemblable que la totalité des patients ayant initié un traitement le continue sur trois ans (du fait des décès et de la progression entre autres).

Pourriez-vous discuter de l'ajustement du nombre de patients pris en compte chaque année en fonction de la mortalité, la progression, la durée de traitement et de l'observance ? Cet ajustement est-il fait à travers les coûts issus du modèle coût-efficacité ?

\*Il semble par ailleurs avoir des erreurs de formule des cellules M11, N11, M63 et N63 de la feuille « Calculs – Sans ».

## Parts de marché

- 82) De manière générale, pourriez-vous présenter et discuter du rationnel utilisé pour les estimations des parts de marché ?

- 83) Pourriez-vous justifier et fournir les données ayant servies aux estimations des parts de marché ?

*Explication de la question :* Pourriez-vous donner les informations sur les éléments qui ont permis d'établir la composition initiale des scénarios comparés ?

Par exemple la répartition des traitements utilisés en pratique courante.

Quelles sont les hypothèses et données utilisées pour les estimations des parts de marché ?

Par exemple, précisez les relations de substituabilité entre les traitements. Expliquez si les estimations se fondent sur des projections de ventes, des observations de l'introduction du produit sur des marchés étrangers, ou la comparaison avec l'introduction d'un autre produit sur un marché similaire.

- 84) Plus précisément, pourriez-vous préciser comment a été pris en compte le critère de restriction au remboursement pour les patients BRAF+ traités par ipilimumab en 1ère ligne ?

- 85) Pourriez-vous expliquer la disparition du marché de vemurafenib et dabrafenib (en monothérapie) les années 2 et 3 ?

- 86) Pourriez-vous expliquer la baisse des parts de marché des anti-PD1 dans la population des patients naïfs d'ipilimumab BRAF- l'année 2 ?

Explication de la question : Dans le scénario sans pembrolizumab, dans la population des patients naïfs d'ipilimumab BRAF-, les parts de marché de nivolumab passent de 67% l'année 1 à 64% l'année 2 pour remonter à 66% l'année 3. Comment expliquez-vous ces variations ?

De même, du fait de l'hypothèse du partage d'un marché commun à la classe des anti-PD1, les parts de marché de pembrolizumab passent de 33% l'année 1 à 32% l'année 2, puis 38% l'année 3. Pourriez-vous expliquer ces évolutions ?

## Coûts

**87) D'une façon générale, pourriez-vous détailler et présenter les coûts entrant dans le modèle d'impact budgétaire ?**

**88) Pourriez-vous, en particulier, indiquer pour chaque coût considéré dans le modèle d'impact budgétaire, la formule de calcul ou la référence au modèle coût-efficacité qui permet de visualiser ce calcul.**

Explication de la question : Afin de pouvoir vérifier les différents éléments intervenant dans le calcul de l'impact budgétaire, il est utile de pouvoir disposer du détail du calcul de chaque poste de coût considéré. Autant que possible ce calcul doit faire figurer le nombre d'unités consommées ainsi que leur valorisation monétaire. Pourriez-vous présenter le détail du calcul de chaque poste de coût ainsi que les références utilisées (par exemple le nom des cellules du modèle coût-efficacité correspondant) ?

**89) Plus précisément, pourriez-vous confirmer que le calcul des coûts totaux les années 1, 2 et 3 (issu du modèle coût-efficacité) est pondéré de la progression ? Dans l'affirmative, pourriez-vous appliquer cette progression à la population et non aux coûts ?**

Explication de la question : Il est attendu une présentation du coût unitaire par patient, ainsi que la décomposition de son calcul par poste de coût, et ce pour chaque type de traitement.

## Analyses de sensibilité

**90) De manière générale, pourriez-vous fournir des analyses de sensibilité pour le modèle d'impact budgétaire ?**

Explication de la question : Aucune analyse de sensibilité n'a été conduite concernant l'analyse d'impact budgétaire. Afin de pouvoir explorer l'incertitude liée à la modélisation de l'impact budgétaire, des analyses de sensibilité sont attendues.

Par exemple :

- Des analyses déterministes sur l'ensemble des paramètres du modèle (variables permettant l'estimation de la population cible, parts de marché, éléments de calcul des coûts pris en compte : prix, ressources consommées, fréquences d'événements...), autant que possible sur la base de valeurs minimum et maximum plausibles (par exemple des intervalles de confiance plutôt que des variations arbitraires en termes de pourcentage non réalistes).
- Des analyses en scénarios, en testant les différentes hypothèses faites et modélisant des situations susceptibles d'être observées.

L'interprétation de ces analyses, en identifiant les paramètres principaux à l'origine de la variabilité des résultats (à travers un diagramme Tornado par exemple), doit permettre de discuter de la robustesse des résultats de l'analyse d'impact budgétaire ainsi que de l'impact des sources de données utilisées et des hypothèses faites.

**91) Pourriez-vous, en particulier, présenter des analyses de sensibilité sur la base des bornes hautes et basses de l'estimation de la population cible figurant dans la Note d'Intérêt Thérapeutique ?**

Explication de la question : La population incidente sur laquelle se fonde le calcul du nombre de patient initiant un traitement correspond « à la valeur centrale de l'estimation de la population cible, décrite dans la Note d'Intérêt Thérapeutique ». Pourriez-vous envisager des analyses de sensibilité faisant varier la

*population de l'analyse d'impact budgétaire (AIB) sur la base des bornes basses et hautes de l'estimation figurant dans la Note d'Intérêt Thérapeutique ?*

- 92) Pourriez-vous fournir et discuter des résultats issus de la validation du modèle à partir des données d'autres études publiées ?

*Explication de la question :* Dans le rapport d'évaluation économique, p. 111, il est indiqué que « le modèle a été configuré avec des données d'entrée issues d'autres études publiées dans la population d'intérêt afin de comparer les résultats obtenus dans ces études avec ceux de notre modèle ». Pourriez-vous fournir et discuter des éléments issus de cette comparaison ?

- 93) **Pourriez-vous discuter et tester l'hypothèse de substituabilité totale entre pembrolizumab et nivolumab utilisée pour la distribution des parts de marché des scénarios avec et sans pembrolizumab ?**

*Explication de la question :* Il est considéré une substituabilité totale pour les deux produits de la classe thérapeutique des anti-PD1 (nivolumab et pembrolizumab, cf. p. 109 et p. 110 du rapport d'évaluation économique).

*Ainsi, dans le scénario « sans pembrolizumab », les parts de marché relatives au pembrolizumab (scénario « avec pembrolizumab ») sont entièrement attribuées au nivolumab.*

*De même, pour la population de patients préalablement traités par ipilimumab, le nivolumab n'ayant pas été intégré à l'analyse faute de données disponibles. Les parts de marché attribuées à pembrolizumab sont considérées comme étant représentatives de l'ensemble de la classe thérapeutique des anti-PD1 (comprenant pembrolizumab et nivolumab).*

*Pourriez-vous discuter cette hypothèse (implication sur les résultats, hypothèses alternatives) ?*

- 94) **Pourriez-vous, à travers une analyse en scénario, étudier l'impact budgétaire de pembrolizumab en ne considérant pas l'arrivée sur le marché de nivolumab ?**

*Explication de la question :* Les scénarios de l'analyse d'impact budgétaire telle que présentée dans le rapport, comparent un monde avec pembrolizumab et nivolumab (se partageant le marché des anti-PD1), et un monde sans pembrolizumab où le marché des anti-PD1 est entièrement accaparé par nivolumab.

*La différence entre ces deux scénarios, l'impact budgétaire évalué dans l'analyse présentée, représente la différence de coûts entre nivolumab et pembrolizumab lorsque ces deux produits se partagent le marché des anti-PD1.*

*Pour visualiser l'impact budgétaire attribuable à l'introduction de pembrolizumab, il peut être utile de comparer un monde sans anti-PD1 (qui correspondrait à la situation thérapeutique actuelle), avec un monde où pembrolizumab serait le seul anti-PD1 disponible.*

*Ainsi, l'impact budgétaire résultant de la comparaison de ces deux scénarios, permettrait de visualiser les surcoûts (ou économies) imputables uniquement à pembrolizumab.*

*Cela permettrait aussi la comparaison avec le scénario où nivolumab est le seul anti-PD1 disponible (comparaison des stratégies pures : pas d'anti-PD1, nivolumab seul, pembrolizumab seul ; avec un mix de stratégies : pembrolizumab+nivolumab).*

*Ces éléments permettraient de combler les limites dans l'interprétation des résultats qui sont soulignées dans la discussion du rapport d'évaluation économique p. 156.*

## Points divers

Des erreurs sont à signaler :

- Dans la présentation des analyses de sensibilité (p. 104-105), chez les patients prétraités par ipilimumab : l'utilité « survie sans-progression » de 0,75 et non 0,83.
- Dans l'analyse de sensibilité déterministe concernant le coût des événements indésirables, il manque le coût de la neutropénie (idem dans modèle Excel, alors que ce coût apparaît dans les analyses réalisées (p. 105).

## Bibliographie

Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1118-25.

Balch et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:6199-6206.

Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2001;19(16):3635-48

Banz et al. Comparison of treatment costs of grade 3/4 adverse events associated with erlotinib orpemetrexed maintenance therapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) in Germany, France, Italy, and Spain. *Lung Cancer* 2011

Bedane C, Leccia MT, Sassolas B, Bregman B, Lebbé C; French investigators of the MELODY study. Treatment patterns and outcomes in patients with advanced melanoma in France. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(10):1297-305.

Bilir et al. Economic Burden of Toxicities Associated with Advanced Melanoma Treatments in France, Italy, the Netherlands, and Spain. *Value in Health.* 2013;16 16 : A323–A636

Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation.* Oxford University Press

Buyse M, Molenberghs G, Paoletti X, Oba K, Alonso A, Van der Elst W, Burzykowski T. Statistical evaluation of surrogate endpoints with examples from cancer clinical trials. *Biom J.* 2015

Cain LE, Cole SR. Inverse probability-of-censoring weights for the correction of time-varying noncompliance in the effect of randomized highly active antiretroviral therapy on incident AIDS or death: *Stat.Med.* 2009;28(12): 1725-1738

Chevalier J, Pouvourville P, Valuing EQ-5D using Time Trade-Off in France, *Eur J Health Econ.* 2013;14:57–66.

Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ, Melanoma,version 2.2013 featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11(4):395-407

Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Caldwell DM, Lu G, Ades AE. Evidence Synthesis for Decision Making 4: Inconsistency in Networks of Evidence Based on Randomized Controlled Trials. *Medical Decision Making.* 2013;33(5):641-656

Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26:126-132

Flaherty KT, Hennis M, Lee SJ, Ascierto PA, Dummer R, Eggermont AM, et al. Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014;15(3):297-304

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](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf)

HAS. Avis de la Commission de la Transparence YERVOY (19 novembre 2014 et 6 novembre 2013)

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics*

Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2012/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/), based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015.

INCa. Mélanome cutané métastatique - Rapport intégral Collection Avis & Recommandations, IN-Ca, Boulogne-Billancourt, septembre 2013

INSERM l'indice des prix à la consommation dans le secteur de la santé comprenant les produits et services médicaux hors assurances) disponible sur l'INSERM (lien URL : [http://www.insee.fr/fr/indicateurs/indic\\_cons/sip/sip.htm](http://www.insee.fr/fr/indicateurs/indic_cons/sip/sip.htm))

Jansen JP, Cope S. Meta-regression models to address heterogeneity and inconsistency in network meta-analysis of survival outcomes. BMC medical research methodology. 2012;12(1):152-152

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

Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. J Clin Oncol. 2008;26(4):527-34

Latimer N et al. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomised controlled trials—a simulation study. HEDS Discussion Paper 2013; 13/06

McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol. 2014;15(3):323-32.

Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, Thatcher N. Randomized phase III study of temozolomide vs dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. Journal of Clinical Oncology 2000;18(1):158-

MSD. Rapport d'étude AMEL . Prise en charge du mélanome métastatique: traitements, soins et ressources consommées et données d'efficacité en vie réelle. Version n°1, mars 2015.

National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal determination – Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab Issue date: October 2015

National Institute for Health and Care Excellence. Premeeting briefing – Pembrolizumab for treating unresectable, metastatic melanoma after progression with ipilimumab. Issue date: July 2015

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 3.2015

NICE Document support unit, technical support document 16 :Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching.

NICE TA 268. Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. December 2012. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ta268/resources/guidance-ipilimumab-for-previously-treated-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-pdf>

NICE TA 269. Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma. December 2012 last modified: January 2015. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ta269/resources/guidance-vemurafenib-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-brafv600-mutationpositive-malignant-melanoma-pdf>

NICE TA 319. Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Juillet 2014. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta319/resources/guidance-ipilimumab-for-previously-untreated-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-pdf>

NICE TA 321. Dabrafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma. October 2014. Available at <http://www.nice.org.uk/guidance/ta321/resources/guidance-dabrafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-brafv600-mutationpositive-melanoma-pdf>

Robins JM, Tsiatis AA. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time model: *Commun.statist.theory meth.* 1991;20(8): 2609-2631

Robins JM, Finkelstein DM. Correcting for noncompliance and dependent censoring in an AIDS Clinical Trial with inverse probability of censoring weighted (IPCW) log-rank tests: *Biometrics* 2000;56(3): 779-788

Schadendorf D, F. Hodi S, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, Patt D, Chen TT, Berman DM, and Wolchok JD. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma, *Journal of Clinical Oncology* 2015;33(17): 1889-1895

Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(4):375-84

Zimpfer-Rechner C, Hofmann U, Figl R, Becker JC, Trefzer U, Keller I, Schadendorf D. Randomized phase II study of weekly paclitaxel vs paclitaxel and carboplatin as second-line therapy in disseminated melanoma: a multicentre trial of the Dermatologic Co-operative Oncology Group (DeCOG). *Melanoma research* 2003;13(5): 531-536



## Liste des abréviations

ASMR	Amélioration du service médical rendu
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CHMP	Comité des médicaments à usage humain
CT	Commission de la transparence
EMA	European medicines agency
ENC-MCO	Echelle nationale des coûts à méthodologie commune pour les séjours hospitaliers en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie
EQ-5D	EuroQol five-dimensionnal
GHM	Groupe homogène de malades
HAS	Haute Autorité de santé
HR	Hazard Ratio
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
QALY	Quality Adjusted Life Year
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RDCR	Rapport différentiel coût-résultat
SEESP	Service d'évaluation économique et de santé publique
SG	Survie globale
SSP	Survie sans progression
SMR	Service médical rendu



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)