

## **AVIS N° 2016.0001/AC/SEESP du 13 janvier 2016 du collège de la Haute Autorité de santé sur l'efficacité de la prise en charge par l'assurance maladie de la spécialité OPDIVO (nivolumab) 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 13 janvier 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 Bristol-Myers Squibb d'une étude médico-économique sur le produit OPDIVO en vue de l'évaluation mentionnée à l'article R. 161-71-1 du code de la sécurité sociale en date du 16 juillet 2015,

Vu la décision n° 2015.0191/DC/SEESP du 22 juillet 2015 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'impact significatif du produit OPDIVO 10 mg/ml sur les dépenses de l'assurance maladie,

Vu la décision n° 2015.0024/DP/SJ du 23 juillet 2015 du président de la Haute Autorité de santé,

Vu la proposition d'avis de la Commission d'évaluation économique et de santé publique du 8 décembre 2015,

Vu les observations du laboratoire Bristol-Myers Squibb transmises le 23 décembre 2015 à la Haute Autorité de santé,

ADOPTE L'AVIS SUIVANT :

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

Le nivolumab (Opdivo<sup>®</sup>) des laboratoires BRISTOL-MYERS SQUIBB (BMS) dispose depuis Juin 2015 d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique). En Juillet 2015, BMS a également obtenu pour ce produit, une seconde AMM concernant cette fois le traitement du cancer du poumon non à petites cellules de type épidermoïde.

A la suite à ces deux AMM, BMS a déposé successivement deux demandes d'inscription du nivolumab sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, une pour chaque cancer.

Le dossier analysé ici concerne uniquement la première demande et donc le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique). L'industriel y revendique d'une part une ASMR de niveau II (importante) pour les patients adultes non porteurs de la mutation BRAF et naïfs de traitement et d'autre part, une ASMR de niveau IV (mineure) pour les patients porteurs de la mutation BRAF. Il estime la population cible totale à 3 200 patients dont 53 à 64% non mutés BRAF, soit 1 696 à 2 048 patients.

La demande concernant la revendication d'un ASMR de niveau II répond aux critères énoncés par le décret n° 2012-1116 du 02 octobre 2012.

L'étude déposée par l'industriel a pour objectif d'évaluer l'efficacité du nivolumab (Opdivo<sup>®</sup>) en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) de patients adultes non porteurs de la mutation BRAF et naïfs de traitement. Cette étude d'efficacité ne concerne donc pas les patients atteints d'un mélanome avancé et porteurs de la mutation BRAF.

.../...

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

### ► Analyse coût-efficacité

Dans la population des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique), non porteurs de la mutation BRAF et naïfs de traitement, la méthode sur laquelle repose l'évaluation médico-économique du nivolumab en monothérapie est acceptable bien qu'elle soulève des réserves importantes qui augmentent fortement l'incertitude des résultats.

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

Ces réserves portent sur :

- les données de survie globale pour ipilimumab, pembrolizumab et l'association nivolumab+ipilimumab n'ont pas pu être intégrées à la méta-analyse en réseau sur ce critère, entraînant le recours à diverses sources de données pour estimer des courbes de survie globale et des comparaisons réalisées de façon non appropriée avec celles obtenues à partir de la méta-analyse en réseau et l'absence de certains scénarios permettant de tester l'impact des sources et hypothèses faites sur les résultats d'efficacité ;
- la méthode d'extrapolation des survies globale et sans progression associées aux différents traitements considérant l'absence de justification solide du choix retenu en analyse de référence et son impact déterminant sur les conclusions du modèle ;
- La méthode d'estimation de la fréquence d'événements indésirables associée à chaque traitement. Calculées sur la base du nombre total d'événements observés dans les différents essais, indépendamment de leur durée, ces fréquences sont ensuite appliquées à chaque cycle mensuel. Cette méthode pourrait créer un biais favorable au nivolumab.

### ► Analyse d'impact budgétaire

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

## 3. Conclusion

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

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

- **La présente évaluation médico-économique porte sur une des deux demandes d'inscription du produit.** L'industriel a déposé une autre demande pour le cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde. Cette dernière comprend également un dossier d'évaluation économique. Par ailleurs, une ATU nominative pour le lymphome hodgkinien a été obtenu et les essais en cours laissent présager une population cible très large de la classe des anti-PD-1 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 sponsorisés par BMS sont enregistrés pour nivolumab sur clinical.trial.gov (mélanome, CBNPC épidermoïde, CBNPC non-épidermoïde, CBPC, cancer du rein, cancer de la tête et du cou, carcinome hépatocellulaire, glioblastome). 43 études de phase II sont également enregistrées (indications non précédemment citées : lymphome non-hodgkinien, lymphome hodgkinien, lymphome folliculaire, cancer du côlon, cancer de la vessie, leucémie myéloïde aiguë, leucémie lymphoïde chronique, syndrome myélodysplasique, Mésothéliome malin, cancer du sein, carcinome ovarien, et autres tumeurs solides). La conclusion du collège présentée dans cet avis doit donc impérativement être rapprochée de celle que la CEESP pourra émettre sur l'autre dossier concernant nivolumab, mais aussi de celles qui seront émises sur les dossiers à venir, car si le produit a un prix unique, l'efficacité peut être variable selon les indications.
- **Par rapport à la demande d'inscription du nivolumab dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) qui correspond à l'AMM obtenue pour ce cancer, du fait des critères énoncés dans le décret 2012-1116, l'évaluation économique est restreinte aux seuls patients non mutés BRAF pour lesquels l'industriel revendique une ASMR II.** De ce fait, l'efficacité du

nivolumab n'est pas étudiée pour les patients ayant une mutation BRAF. La conclusion du collège ne porte donc pas sur l'efficacité du nivolumab dans le traitement de l'ensemble des patients concernés par la demande d'inscription dans le mélanome avancé.

Le collège souligne que sa conclusion ne porte donc que **sur une population restreinte par rapport à celle pour laquelle la demande d'inscription du nivolumab est déposée** du fait du cadre réglementaire dans lequel s'inscrit l'évaluation médico-économique soumise. La négociation aboutira néanmoins à un seul prix quel que soit le statut BRAF des patients traités dans le mélanome et aura un effet déterminant sur le prix du nivolumab dans d'autres indications ou le prix d'autres molécules en cours d'évaluation dans le traitement du mélanome.

Le collège note également que l'évaluation réalisée par BRISTOL-MYERS SQUIBB intègre une comparaison avec d'autres immunothérapies qui seront prochainement disponibles, en monothérapie ou en association, et pour lesquelles des évaluations médico-économiques seront vraisemblablement réalisées à l'occasion de leurs demandes d'inscription. **Ces futures évaluations sont susceptibles d'aboutir à des conclusions différentes de celles présentées par BRISTOL-MYERS SQUIBB et d'être difficilement comparables** (notamment en termes de population d'analyse, méthode d'estimation des courbes de survie, des résultats de santé et des coûts, etc.). **Dès que plusieurs produits innovants auront été évalués séparément mais pour une même indication, le collège souligne l'importance qu'il y aura à entreprendre une (ré-) évaluation de classe rapidement afin de positionner chaque produit les uns par rapport aux autres dans la stratégie.**

► **Conclusion relative à l'évaluation soumise pour les patients non mutés BRAF ayant un mélanome avancé**

Dans l'analyse de référence, avec un horizon temporel de 15 ans et au prix revendiqué par l'industriel de [REDACTÉ] soit un prix annuel de [REDACTÉ] pour un patient de 75 kg, quatre des traitements comparés sont sur la frontière d'efficacité : la dacarbazine, la fotémustine, le nivolumab et l'association nivolumab + ipilimumab. La frontière d'efficacité est composée de l'ensemble des traitements qui présentent la meilleure efficacité pour un budget donné. Le collège attire cependant l'attention sur le fait que le pembrolizumab est très proche de cette frontière. Le RDCR de nivolumab vs fotémustine est de 103 970€ par QALY.

Nivolumab en monothérapie est dominé, au sens de la dominance généralisée, sur un critère d'évaluation en années de vie gagnées non pondéré par la qualité de vie. Cela signifie que le surcoût à consentir pour nivolumab apporte moins d'efficacité que celui à consentir pour un produit plus coûteux, à savoir l'association nivolumab + ipilimumab. Dans l'analyse coût-efficacité en années de vie gagnées, seuls dacarbazine, fotémustine et l'association nivolumab + ipilimumab sont sur la frontière d'efficacité.

Les analyses de sensibilité déterministes montrent également l'importance de la qualité de vie dans l'évaluation de l'efficacité du nivolumab puisque les scores d'utilité appliqués aux états de santé post-progression et avant initiation d'un traitement sont les paramètres qui, avec le coût de suivi sans traitement dans l'état post-progression, influencent le plus la valeur des RDCR de nivolumab vs chacun des comparateurs.

Lorsque des baisses de 19% et 46% du prix de nivolumab sont simulées, la frontière d'efficacité n'est pas modifiée par rapport à l'analyse de référence, les RDCR de nivolumab versus fotémustine sont respectivement de 88 049 €/QALY (-15%) et 65 644€/QALY (-37%). La variation du RDCR est quasi proportionnelle.

Par ailleurs, la durée de traitement est un paramètre susceptible d'influencer la valeur des RDCR. Lorsque cette durée est de 96 semaines, nivolumab n'est plus sur la frontière d'efficacité qui est alors composée de dacarbazine, fotémustine et de l'association ipilimumab + nivolumab. Lorsqu'elle est de 28,17 semaines, le RDCR de nivolumab versus fotémustine est estimé à 61 372€/QALY (-41% par rapport à l'analyse de référence).

Les analyses de sensibilité probabilistes montrent que :

- pour des dispositions à payer inférieures à 100 000€/QALY, les chimiothérapies classiques (dacarbazine et fotémustine) ont la probabilité la plus élevée de maximiser le bénéfice net (autrement dit, de générer le maximum de résultats de santé pour un certain coût);
- Pour des dispositions à payer supérieures à 100 000 €/QALY, les immunothérapies incluant un anti PD1 présentent les probabilités les plus élevées de maximiser le bénéfice net. Nivolumab a la probabilité la plus élevée de maximiser le bénéfice net pour une disposition à payer comprise entre 102 000 et 112 000€/QALY et l'association nivolumab + ipilimumab a la probabilité la plus élevée de

maximiser le bénéfice net pour une disposition à payer supérieure à 112 000€/QALY. La courbe d'acceptabilité de pembrolizumab est proche de celle du nivolumab ;

- l'ipilimumab en monothérapie, considéré aujourd'hui comme le traitement de référence pour ces patients, a une probabilité quasiment nulle de maximiser le bénéfice net à son prix actuel et ce, quelle que soit la disposition à payer.

Les analyses effectuées permettent donc de distinguer deux groupes de traitements :

- les chimiothérapies classiques qui ont un coût et une efficacité nettement moindres que ceux attendus des immunothérapies ;
- et les immunothérapies, dont l'efficacité *attendue* est importante mais qui ont un coût très élevé aux prix revendiqués (ou supposés).

A l'intérieur du second groupe, l'ipilimumab en monothérapie apparaît dominé. Ce résultat est surprenant considérant la place de référence de ce traitement, en l'absence des nouvelles immunothérapies, et n'a pas été discuté. Le positionnement relatif de pembrolizumab, nivolumab seul ou en association avec ipilimumab ne peut être établi avec un niveau d'incertitude acceptable compte-tenu des données actuellement disponibles.

Cette forte incertitude est également retrouvée dans les analyses en scénarios. Dans 10 scénarios testés sur 36, nivolumab n'est pas sur la frontière d'efficacité. C'est notamment le cas lorsqu'une autre loi de distribution est retenue pour extrapoler les données d'efficacité actuellement disponibles alors que les arguments en faveur d'une loi plutôt qu'une autre sont fragiles.

Enfin, la méthode d'estimation des fréquences d'événements indésirables étant potentiellement favorable au nivolumab, il est possible que les RDCR de nivolumab soient sous-estimés.

En l'état actuel des connaissances, le Collège conclut les points suivants.

- Dans l'analyse de référence, nivolumab se situe sur la frontière d'efficacité dans le traitement du mélanome avancé en première ligne chez les patients non mutés BRAF. La frontière d'efficacité est composée de l'ensemble des traitements qui présentent la meilleure efficacité pour un coût donné.
- Nivolumab est dominé par l'association nivolumab + ipilimumab lorsque le critère d'évaluation porte sur les années de vie gagnées non pondéré par la qualité de vie.
- Par rapport aux chimiothérapies, le surcoût à consentir pour le surplus d'efficacité attendue des anti-PD1 est très important. Le collège souligne le caractère très élevé du rapport coût-résultat de nivolumab versus fotémustine, estimé à 103 970€/QALY.
- Lorsque des baisses de 19% et 46% du prix de nivolumab sont simulées, ces RDCR sont respectivement de 88 049 €/QALY (-15%) et 65 644€/QALY (- 37%).
- La forte incertitude qui caractérise les niveaux de RDCR est principalement due à des données d'efficacité disponibles insuffisantes pour estimer correctement l'impact de ces nouvelles immunothérapies sur la survie globale à long terme.
- Par rapport aux autres immunothérapies, l'efficacité de nivolumab n'est pas démontrée.
- Parmi les immunothérapies, ipilimumab (traitement de référence aujourd'hui pour ces patients) apparaît dominé, ce résultat est surprenant considérant la place de référence de ce traitement en l'absence des nouvelles immunothérapies et n'a pas été discuté.
- Enfin, le collège rappelle que cette évaluation ne peut être extrapolée en dehors du contexte dans lequel elle a été réalisée. L'efficacité de nivolumab est estimée dans une indication concernant une population cible peu importante et ne présage pas de l'efficacité du produit dans ses autres indications présentes et à venir.
- Nivolumab est un produit innovant, au même titre que d'autres immunothérapies, le collège souligne l'importance qu'il y aura à entreprendre une (ré-) évaluation de

classe rapidement afin de positionner chaque produit les uns par rapport aux autres dans la stratégie et de permettre une révision du prix à courte échéance.

- Enfin, le développement de ces produits, reposant sur un mécanisme d'action innovant, entraîne des enjeux en termes de taille de la population cible et d'impacts financiers qui nécessiteraient une réflexion qui dépasse celle de cet avis d'efficience en incluant la prévention primaire et secondaire dans une stratégie de prise en charge globale du patient.

Il convient de souligner les efforts de l'industriel, lors de l'échange technique, afin d'améliorer la qualité méthodologique de l'évaluation médico-économique soumise.

#### 4. Données complémentaires

Des données robustes concernant la survie globale associée aux traitements par immunothérapie (en général) sont indispensables pour améliorer l'estimation de l'efficience de ce traitement.

Considérant le coût du traitement annuel par patient attendu, un impact budgétaire devra être réalisé.

#### 5. Synthèse de l'analyse critique

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux<sup>1</sup>.

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	-	+	++
<b>Modélisation</b>			
Dans la méta-analyse en réseau, peu d'études portent sur les comparateurs d'intérêt et l'estimation de la SSP de pembrolizumab, ipilimumab et l'association nivolumab +ipilimumab repose uniquement sur des comparaisons indirectes.	-		
Les courbes de survie globale associées à ipilimumab, pembrolizumab et l'association nivolumab+ipilimumab n'ont pas pu être estimées via la méta-analyse en réseau. Diverses sources ont été utilisées pour estimer ces courbes, or : <ul style="list-style-type: none"> <li>- pour pembrolizumab et ipilimumab, le choix de la courbe SG de référence d'ipilimumab (Dummer et al.) n'est pas suffisamment justifié et la comparabilité des données est faible ;</li> <li>- pour l'association nivolumab + ipilimumab, les données disponibles ne permettent pas des comparaisons fiables (essai de phase Ib).</li> </ul> Les courbes de survie globales associées à ces traitements sont ensuite comparées à celles issues de la méta-analyse en réseau de façon non appropriée.		+	
L'hypothèse de considérer la SSP de fotémustine identique à celle de dacarbazine n'est suffisamment justifiée et son impact n'est pas évalué.	-		
La méthode d'extrapolation des SG et SSP associées aux différents traitements n'est pas solidement justifiée. Or, le choix retenu en analyse de référence est favorable au produit et un autre choix aurait un impact déterminant sur les conclusions du modèle.		+	
L'estimation d'une fréquence d'événements indésirables associée aux différents traitements sur la base du nombre total d'événements observés dans les différents es-		+	

<sup>1</sup> Cette classification indique l'impact des éléments de méthodologie sur la robustesse des conclusions de l'analyse économique, indépendamment des raisons pour lesquelles un élément est jugé non conforme aux recommandations en vigueur (choix méthodologique non pertinent, manque de justification, non disponibilité des données, etc.).



sais, indépendamment de leur durée, et l'appliquer à chaque cycle (mensuel) n'est pas méthodologiquement correcte.			
<b>Mesure et valorisation des états de santé</b>			
La méthode d'intégration des désutilités liées aux événements indésirables génère de l'incertitude potentiellement en faveur du produit évalué avec un impact important sur les résultats (source et méthode différentes de celles utilisées pour l'estimation des états de santé).	-		
Les données ayant permis d'estimer l'utilité associée aux différents états de santé, notamment les données relatives à l'état post-progression, ne sont pas détaillées.	-		
Certains choix auraient pu être davantage discutés, comme par exemple, l'impact de la désutilité pré-décès ou la non prise en compte des modalités d'administration des traitements.	-		
Les résultats présentés ne permettent pas de distinguer les scores d'utilité par états de santé selon les traitements.	-		
<b>Résultats et analyses de sensibilité</b>			
Les bornes retenues dans les analyses de sensibilités déterministes sont arbitraires, elles pourraient ne pas refléter la variabilité attendue des paramètres.	-		
L'impact des paramètres identifiés comme ayant le plus d'impact dans les analyses de sensibilité déterministes sur la constitution de la frontière d'efficacité n'est pas évalué.	-		
L'impact de l'estimation de la SSP et de la SG, indépendamment des autres paramètres, n'est pas évalué.	-		
Des scénarios testant l'impact des sources/hypothèses faites sur les courbes de SG et SSP non obtenues via la méta-analyse auraient dû être proposés. Par exemple, un scénario testant l'impact : <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'une autre hypothèse pour estimer la SSP associée à fotémustine</li> <li>- d'une autre courbe de référence pour la SG d'ipilimumab (Schadendorf 2015 au lieu de Dummer 2013) ;</li> <li>- d'un autre choix pour estimer les courbes de SG ipilimumab, pembrolizumab et l'association nivolumab+ipilimumab fondé sur des hypothèses de corrélation entre SG et SSP pour estimer la SG à partir des données de SSP issues de la méta-analyse en réseau.</li> </ul>		+	
La validité des résultats du modèle n'est pas suffisamment discutée par rapport aux données de vie réelle (ex. sur la base d'une comparaison à différents points de temps entre la proportion de patients vivants obtenue à partir du modèle et la proportion de patients vivants observées dans les essais ou études observationnelles).	-		

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 : Echange avec l'industriel

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

Fait le 13 janvier 2016

Pour le collège :  
*Le président,*  
 PR J-L HAROUSSEAU

*signé*

## Annexe 1 – Contexte de la demande

### 1. Objet de la demande

L'évaluation économique du nivolumab (Opdivo®) en monothérapie dans le traitement en première ligne des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique), non porteurs de la mutation BRAF, est déposée auprès de la CEESP par le laboratoire Bristol-Myers Squibb (BMS) dans le cadre d'une première 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 cette indication ;
- le chiffre d'affaires annuel attendu a été estimé à près de ████████ € TTC après 2 années de commercialisation ;
- l'industriel revendique un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie, avec une incidence sur l'organisation des soins, sur les pratiques professionnelles et sur les conditions de prise en charge des malades.

Par ailleurs, l'autorisation de mise sur le marché portant sur une indication plus large dans le mélanome avancé (quel que soit le statut BRAF), l'industriel revendique également une ASMR IV dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) mutés BRAF. Cette revendication n'entre pas dans le cadre d'une demande d'efficience selon les critères énoncés par le décret n° 2012-1116 du 02 octobre 2012.

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

Le nivolumab est un des représentants d'une nouvelle classe thérapeutique constituée par les inhibiteurs du récepteur PD-1 (*Programmed Death-1*) des lymphocytes T. Ces anticorps monoclonaux ont une activité antinéoplasique en empêchant l'inactivation des lymphocytes T par les cellules tumorales liées aux récepteurs PD-1 des cellules T.

#### ► Indications concernées par la demande

Le produit est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique). La demande porte sur une indication plus restreinte : les patients BRAF non mutés en première ligne.

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 : ipilimumab (immunothérapie) et vémurafénib (inhibiteur de B-RAF) (Korn EL et al. J Clin Oncol, 2008 ; Schadendorf D et al. J Clin Oncol. 2015 ; Mc Arthur G et al. Lancet, 2014).

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, 1705 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).

#### ► Stratégie thérapeutique

La prise en charge actuelle s'oriente dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou non de la mutation B-RAF (retrouvée dans 36 à 47% des cas). Dès lors, deux situations sont envisageables :

- Patients avec mutation B-RAF : le choix du traitement s'oriente vers une thérapie ciblée représentée aujourd'hui par le vemurafénib (Zelboraf®) ou le dabrafénib (Tafinlar®) en monothérapie.

- Patients sans mutation B-RAF : le traitement repose sur un traitement de chimiothérapie classique reposant sur la dacarbazine, ou la fotémustine. Les hautes doses d'IL-2 (hors-AMM), le temozolomide (hors AMM), le paclitaxel (hors AMM) en association ou non au carboplatine (hors AMM), peuvent également être utilisés avec des taux de réponses modestes de l'ordre de 20% et des taux de rémissions complètes de moins de 5% (Source NCCN 2013)<sup>2</sup>.

L'ipilimumab (Yervoy®) était indiqué jusqu'en 2013 dans le traitement du mélanome au stade avancé en échec à au moins une ligne de traitement par chimiothérapie. Le 31 octobre 2013, ipilimumab a obtenu une extension d'indication dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients naïfs de traitement. La Commission de la transparence dans son avis (2013)<sup>3</sup> a indiqué qu'en première ligne son usage devait être réservé aux patients sans mutation B-RAF et dont la maladie est à évolution lente, c'est-à-dire aux patients ayant un état général conservé et une espérance de vie estimée est supérieure à 3 mois.

#### ► Place dans la stratégie thérapeutique

Le laboratoire BMS considère que nivolumab est un traitement de première ligne à privilégier en monothérapie chez les patients adultes présentant un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) non mutés BRAF.

La posologie recommandée est de 3 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les deux semaines. D'après le RCP, le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.

#### ► Population cible

La population cible est définie par l'industriel comme les patients adultes traités pour un mélanome avancé de stade III ou IV (non résecable ou métastatique). La taille de cette population cible a été estimée par l'industriel à partir :

- des données de prévalence des mélanomes avec métastases calculées par le réseau Francim (la base commune des registres de cancers français) en 2004, et du taux d'évolution de l'incidence brute, pour estimer la taille de la population de patients atteints de mélanome métastatique ;
- et du ratio de patients atteints de mélanome de stade III non opérables et stade IV inclus dans une étude française publiée en 2013 (23/195), pour estimer la taille de la population de patients atteints de mélanome de stade III non opérable.

A partir de ces données, la prévalence des mélanomes de stade III non opérables et IV a été estimée par l'industriel à 3 200 patients en 2014.

Le présent avis concerne l'indication chez les patients non mutés BRAF, dont le taux serait compris entre 53 et 64%, soit 1 696 à 2 048 cas selon l'industriel. Selon les données d'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers publiées par l'INCa, 62,5% des tumeurs analysées en 2013 ne présentent pas de mutation de BRAF (dont 4,8% de résultats ininterprétables).

#### ► Prix et montant remboursable

Le laboratoire revendique un prix annuel de [REDACTED] € PFHT (soit [REDACTED] € PTTC), pour un patient de 75 kg en moyenne. Ce prix annuel est calculé par l'industriel d'après un prix de [REDACTED] €/mg PFHT (soit [REDACTED] €/mg TTC) correspondant à l'utilisation (à chaque cycle toutes les deux semaines) de 6 flacons de 40 mg de nivolumab, pour des patients dont le poids est compris entre 67 et 80 kg.

Le montant remboursable annuel attendu à deux ans (2017) au prix revendiqué est estimé à [REDACTED] euros TTC dans la population d'analyse (patients atteints de mélanome avancé naïfs de traitement, non porteurs de la mutation BRAF), sous l'hypothèse d'une population rejointe à deux ans estimée à [REDACTED] patients. Il est estimé à [REDACTED] euros TTC dans l'indication mélanome (sans exclusion des porteurs de la mutation BRAF), sous l'hypothèse d'une population rejointe à deux ans estimée à [REDACTED] patients.

<sup>2</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 2.2013

<sup>3</sup> Avis YERVOY du 06/11/2013



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

L'autorisation européenne de mise sur le marché du nivolumab dans l'indication concernée par la demande a été accordée le 19 juin 2015.

Avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication mélanome avancé, nivolumab bénéficiait d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative octroyée par l'ANSM en septembre 2014 et d'une ATU de cohorte octroyée en janvier 2015. Au 3 juillet 2015, 559 patients atteints de mélanome avancé ont été traités par nivolumab dans le cadre de ces ATU (167 en ATU nominative, 392 en ATU de cohorte).

Nivolumab bénéficie également d'une AMM et d'une ATU dans l'indication cancer bronchique non à petites cellules épidermoïde (ATU nominative octroyée en janvier 2015, ATU de cohorte octroyée en mai 2015), d'une ATU dans l'indication cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde (ATU de cohorte octroyée en juin 2015) et d'une ATU dans l'indication lymphome hodgkinien (ATU nominative octroyée en mars 2015). Au 3 juillet 2015, 1 280 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (ATU nominative : 187 patients ; ATU de cohorte : 1093 patients) et 77 patients atteints de lymphome de Hodgkin ont été traités par nivolumab dans le cadre de ces ATU. Des AMM sur d'autres indications sont attendues à l'avenir.

**Tableau 1 : Nombre de patients traités par nivolumab dans le cadre des ATU au 3 juillet 2015, source industriel**

Indication	Type d'ATU (Date d'octroi)	Nombre de patients
<b>Mélanome avancé</b>	ATU nominative (Septembre 2014)	167
	ATU de cohorte (Janvier 2015)	392
<b>Cancer bronchique non à petites cellules</b>	ATU nominative (Janvier 2015)	187
	ATU de cohorte (Mai 2015)	1093
<b>Lymphome de Hodgkin</b>	ATU nominative (Mars 2015)	77

### 4. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Dans le cadre des ATU, nivolumab est mis à disposition à titre gratuit par le laboratoire BMS.

Nivolumab est pris en charge à 100 % en Allemagne pour un prix de ████████ €/an (pour un poids moyen de 75 kg). En Italie et au Royaume-Uni, nivolumab est commercialisé aux prix de ████████ €/an et ████████ €/an (██████ £/an) respectivement, la demande de remboursement est en cours de dépôt. En Espagne, le produit est commercialisé mais les demandes de prix et de remboursement sont en cours de dépôt. Il est également pris en charge en Autriche, Finlande et Suède.

**Tableau 2 : Coût annuel du produit dans les autres pays européens**

Pays	Coût annuel du produit (PFHT) pour un poids moyen de 75 kg
<b>Allemagne</b>	██████████ €/an PFHT
<b>Italie</b>	██████████ €/an PFHT
<b>Royaume-Uni</b>	██████████ £/an PFHT (soit ██████████ €/an PHFT, pour 1£ = 1,407€)

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 17 juillet 2015) ;
- Rapport technique « Cost-Effectiveness Model of Nivolumab in Advanced Melanoma First-Line – French Perspective » et ses annexes ;
- Réponses aux questions techniques et rapport technique mis à jour adressés le 12 octobre 2015.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel le 4 septembre 2015. Une réponse écrite a été fournie le 12 octobre 2015. L'analyse critique tient compte de ces réponses.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version octobre 2015) ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

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 modélisation économique est d'estimer le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) en France du nivolumab (Opdivo<sup>®</sup>) par rapport à d'autres stratégies de traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) dans une population de patients adultes non porteurs de la mutation BRAF et naïfs de traitement.

#### 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.

Il est à noter que l'analyse est restreinte à l'indication pour laquelle une ASMR II est revendiquée par l'industriel. Néanmoins, l'AMM européenne a été octroyée dans une indication plus large, le mélanome avancé (non résecable ou métastatique) de l'adulte. Les patients concernés par l'indication pour laquelle une ASMR IV est revendiquée sont donc exclus de l'analyse (patients mutés BRAF).

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

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

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

L'étude réalisée est une analyse coût-utilité dont le résultat est exprimé en coût par QALY.

L'étude est complétée par une analyse de type coût-efficacité dont le critère de résultat de santé est le nombre d'années de vie gagnées.

##### ► La perspective

La perspective retenue pour l'évaluation des coûts est qualifiée de collective en référence au guide HAS. L'analyse intègre les coûts médicaux directs ainsi que les coûts de transport sanitaire. Elle tient compte du fait que les patients atteints de cancer sont éligibles à une prise en charge à 100% des frais médicaux par l'Assurance maladie au titre de leur affection de longue durée (ALD).

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

L'horizon temporel est fixé à 15 ans dans l'analyse de référence en raison de données récentes publiées sur le mélanome non résecable et métastatique traité par immunothérapie (ipilimumab) suggérant qu'environ 20% des patients seraient susceptibles de survivre au-delà de 10 ans (Schadendorf D et al. J Clin Oncol. 2015). Des horizons temporels de 2, 5, 10 et 20 ans sont testés en analyse en scénario.

Le taux d'actualisation est de 4%. Il est appliqué aux coûts et aux résultats de chaque traitement. Des taux de 0%, 2,5% et 6% sont testés en analyses de sensibilité.

##### ► La population d'analyse

La population d'analyse retenue pour l'évaluation économique dans l'analyse de référence est celle des patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique naïfs de traitement et non porteurs de la mutation BRAF.

##### ► Les stratégies comparées

Les stratégies thérapeutiques retenues dans l'analyse ont été sélectionnées à partir d'études de marché sur les traitements prescrits en première ligne du mélanome avancé chez les patients non porteurs de la mutation BRAF (dacarbazine, fotémustine, témozolomide et ipilimumab). Le pembrolizumab (autre immunothérapie anti-PD-1) dispose d'une autorisation temporaire d'utilisation dans cette indication et a lui aussi été intégré au modèle économique. Suite à l'échange technique, l'association nivolumab+ipilimumab a été intégrée au modèle économique. Cette association fera également l'objet d'une demande d'AMM distincte, et donc d'une soumission spécifique à la commission au moment de l'obtention de cette AMM, attendue début 2016.

Les stratégies non utilisées en France (paclitaxel et carboplatine) et les thérapies indiquées en cas de mutation du gène BRAF (vémurafénib et dabrafénib) ne sont pas prises en considération dans l'évaluation.

Au final, les comparateurs retenus dans l'évaluation économique sont les suivants : dacarbazine, fotémustine, témozolomide, ipilimumab, pembrolizumab et l'association nivolumab+ipilimumab.

## **2.2 Analyse critique concernant les choix structurants**

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

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

### **► La perspective**

La perspective retenue est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

### **► L'horizon temporel et l'actualisation**

Le choix de l'horizon temporel est cohérent avec l'histoire de la maladie. En effet, d'après l'étude de Schandorf et al. publiée en 2015 dans le *Journal of Clinical Oncology*, la survie globale des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique traités par ipilimumab atteint un plateau entre 15 et 20% à partir de 3-4 ans, et on observe plus de 15% de survie à 10 ans. Cette survie est meilleure chez les patients traités en première ligne. Ce plateau est attendu, d'après les auteurs, également pour nivolumab et pembrolizumab (malgré une certaine incertitude au vu du recul actuellement faible pour les données de survie globale disponibles pour ces deux molécules).

L'horizon temporel de 15 ans, choisi en analyse de référence, est justifié par les auteurs par le fait que celui-ci génère moins d'incertitude qu'un horizon temporel de 20 ans. Malgré le faible recul concernant la survie globale associée au nivolumab dans les essais cliniques de phase III, les données disponibles laissent supposer que tous les patients ne seront pas décédés au bout de 15 ans. L'analyse en scénario avec un horizon temporel de 20 ans montre cependant que, tout en étant très proche, nivolumab n'est plus sur la frontière d'efficacité avec le modèle mis à jour après l'échange technique.

Le taux d'actualisation retenu dans l'analyse de référence est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

### **► La population d'analyse**

La définition de la population, restreinte aux patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique, naïfs de traitement antinéoplasique, et non porteurs de la mutation BRAF, est cohérente avec l'objectif de l'évaluation économique.

### **► Les stratégies comparées**

Les stratégies prises en compte dans l'analyse sont correctement décrites.

Dans le cadre de l'évaluation réalisée par l'industriel, en première ligne de traitement chez les patients non mutés BRAF, le fait de ne pas prendre en compte les inhibiteurs BRAF est acceptable. Le fait d'avoir exclu les stratégies non utilisées en France est lui aussi acceptable.

Les auteurs n'ont de plus pas inclus dans leur analyse la stratégie « soins de support seuls ». Or, cette stratégie est à discuter dès la première ligne en réunion de concertation pluridisciplinaire dans certaines situations d'après les recommandations professionnelles INCa/SFD. Ils justifient ce choix par l'avis d'un expert qui indique que cette stratégie thérapeutique est de plus en plus rare, surtout depuis l'arrivée d'ipilimumab sur le marché (2 à 3% des cas selon lui), et qu'elle n'est discutée que dans des cas exceptionnels. Les auteurs justifient également le choix d'avoir exclu la stratégie « soins de supports seuls » par le fait qu'aucun essai clinique randomisé incluant cette stratégie n'a été retrouvé par la revue systématique de la littérature qu'ils ont menée. Bien que cette revue de la littérature n'ait pas recherché cette stratégie parmi les comparateurs, ce choix est acceptable considérant l'arsenal thérapeutique actuellement disponible. Si cette stratégie peut être retenue dans quelques situations particulières, il n'est pas attendu qu'elle représente une part importante de la prise en charge en pratique courante.

### 3. La modélisation

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

##### ► La population simulée

La population simulée correspond à la population de patients non porteurs de la mutation BRAF incluse dans l'essai CA 209-066 traités pour un mélanome avancé en première ligne. Les données de l'essai CA 209-066 combinées à celle de l'essai CA 206-067 sont utilisées pour documenter certains paramètres du modèle (réponse, effets indésirables, survie sans progression). Pour la survie globale et les valeurs d'utilité à l'inclusion, seules les données de l'essai CA 209-066 sont utilisées.

Concernant les caractéristiques des patients, une cohorte de patients français atteints de mélanome avancé, MELBASE, est utilisée comme source pour documenter la taille, le poids et la surface corporelle de la population simulée. En analyse de sensibilité, des données provenant d'un essai de phase III sur ipilimumab sont testées.

La source principale de données étant l'essai CA 209-066, la représentativité des patients inclus dans cet essai par rapport aux patients à traiter en France est analysée par comparaison des caractéristiques des patients de la cohorte MELBASE. Une similarité sur les caractéristiques d'âge, de poids, de genre, d'histoire de la maladie et la présence de métastases lymphatiques, pulmonaires, hépatiques et osseuses est soulignée. Inversement, sur d'autres caractéristiques, les deux populations ne sont pas similaires : le score ECOG, le stade métastatique et la présence de métastases cérébrales. Sur les deux premiers critères, la population de l'essai est plus sévère tandis qu'il y a un taux plus élevé de patients présentant des métastases cérébrales en population réelle.

Dans le modèle, l'âge moyen au moment de l'initiation du traitement est de 61 ans.

##### ► La structure du modèle

#### Type de modèle

Le modèle est un modèle de cohorte de type « aire sous la courbe » (*partitioned survival model*) à 3 états de santé.

#### Description des états de santé

Trois états de santé distincts et mutuellement exclusifs sont définis :

- « sans progression » : les patients reçoivent un traitement actif (nivolumab ou un de ses comparateurs) jusqu'à ce que la durée maximale de traitement soit atteinte.
- « progression » : les patients ne reçoivent plus de traitement actif de la maladie.
- « décès » : les décès sont liés à la pathologie.

Les patients entrent dans le modèle au moment de l'initiation du traitement dans l'état « sans progression » et ils y restent jusqu'à ce que la maladie progresse ou qu'ils décèdent.

#### Événements intercurrents du modèle

D'autres événements cliniques n'entraînant pas un changement d'état de santé permanent sont modélisés : les arrêts de traitement, la réponse au traitement et les événements indésirables liés aux traitements.

- L'arrêt des traitements

Les traitements sont poursuivis jusqu'à progression de la maladie conformément aux protocoles d'utilisation des traitements. Une exception est faite pour ipilimumab où une durée maximale de traitement correspondant à une moyenne de 3,4 cycles est appliquée dans le modèle.



En analyse de sensibilité, des durées maximales d'utilisation sont appliquées à l'ensemble des traitements. Pour pembrolizumab, nivolumab et l'association nivolumab+ipilimumab, deux scénarios sont testés l'un avec la durée maximale de traitement autorisé dans l'essai de phase I CA 209-003 (96 semaines), et l'autre avec la durée médiane de traitement observé dans l'essai CA 209-066 (28,2 semaines). Pour les autres traitements, la durée maximale correspond aux doses moyennes reçues qui ont été reportées dans la littérature (tableau 3). Les auteurs justifient l'intérêt de ces analyses en soulignant qu'introduire une durée maximale pour les anti-PD1 est cohérent avec l'avis de 10 experts cliniques internationaux (dont 2 français). Ils notent un consensus clair parmi ces experts sur le fait que traiter jusqu'à progression n'est pas acceptable dans la mesure où :

- il ne serait pas cliniquement nécessaire de traiter après obtention de la meilleure réponse possible, la réponse est atteinte la plupart du temps la première année sous nivolumab ;
- peu de patients veulent continuer un traitement au-delà d'un an ;
- il n'est pas justifié compte tenu du bénéfice clinique incrémental attendu par rapport aux coûts et au fardeau humain associés à un traitement prolongé, de poursuivre le traitement plus de deux ans.

**Tableau 3 : Durées maximales de traitement par comparateur appliquées en analyse de sensibilité**

Traitements	Durée max (semaines)	Source
Nivolumab	96 ou 28,1	Hypothèse ou médiane CA 209-066
Ipilimumab	10,2	Hodi, 2010
Dacarbazine	15,3	CA209-066
Témozolomide	15,39	Middleton, 2000
Pembrolizumab	96 ou 28,1	Hypothèse ou médiane CA 209-066
Nivolumab + ipilimumab	96 ou 28,1	Hypothèse ou médiane CA 209-066
Fotémustine	13	Avril 2004

- Les événements indésirables

Les événements indésirables sont identifiés comme étant les événements de grades 3 et 4 survenus avec un taux d'incidence d'au moins 1%. Les auteurs précisent que le choix de ce seuil bas est conservateur dans la mesure où nivolumab aurait un meilleur profil de tolérance par rapport aux autres traitements comparés. Chaque événement indésirable pris en compte dans le modèle en analyse de référence est uniquement considéré au travers d'une hospitalisation. En analyse de référence, pour les événements de grades 3 et 4 il est appliqué une hypothèse d'hospitalisation dans 10% des cas.

Le modèle ne considère pas de règle d'arrêt de traitement suite à la survenue d'événements indésirables. Cette hypothèse est liée à l'utilisation du modèle aire sous courbe. Les événements indésirables ont un impact sur les coûts et les utilités, mais pas sur la poursuite des traitements. Ils sont cependant indirectement pris en compte dans la durée maximale appliquée pour ipilimumab.

- La réponse au traitement

Les patients peuvent ou non répondre au traitement. La réponse au traitement est définie dans l'essai de phase III CA 209-066 par un critère RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) qui distingue la réponse complète ou partielle, la stabilité de la maladie, sa progression et le décès. Le niveau de réponse au traitement (maladie stable, réponse partielle ou complète) n'a pas d'impact sur la survie dans le modèle. Cependant, les coûts et les utilités peuvent varier en fonction du niveau de réponse au traitement en analyse de sensibilité.

## Principales hypothèses simplificatrices

- a) Après progression, aucun traitement n'est administré afin de ne pas surestimer l'impact des coûts d'acquisition et d'administration des traitements ultérieurs. L'industriel justifie également son choix sur la base qu'il n'existe pas de données dans la littérature qui rendent compte de la prescription de traitements ultérieurs à un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne par les anti-PD1. Cette hypothèse est testée en analyse de sensibilité avec deux scénarios appliquant un traitement de deuxième ligne selon d'une part une distribution fondée sur des avis d'experts, et d'autre part selon des données observées (CA209-066 + cohorte MELBASE + avis d'experts).
- b) Les événements indésirables de grade 3 ou 4 sont pris en compte dans le modèle, une hypothèse d'hospitalisations de 10% est émise après avis d'experts. Ce pourcentage est testé en analyse de sensibilité avec des taux de 20% et de 50%.
- c) En analyse de référence, le niveau de réponse au traitement n'est pas pris en compte.
- d) Le modèle ne prend pas en compte l'expression du ligand PD-L1 dans la population simulée. Des résultats d'essais cliniques précoces suggéraient que la réponse au traitement par nivolumab pourrait être meilleure lorsque le statut PD-L1 est  $\geq 1\%$  et  $\geq 5\%$  qu'en l'absence d'une expression de PD-L1. Les auteurs justifient néanmoins leur choix de ne pas prendre en compte l'expression de PD-L1 par le fait que l'efficacité est améliorée chez l'ensemble des patients avec ou sans expression de PD-L1. Les auteurs notent également que l'expression de PD-L1 peut varier au cours du temps chez un patient. En l'état des données disponibles, il est considéré qu'il ne s'agit pas d'un biomarqueur fiable.
- e) L'hypothèse de gaspillage est retenue : il est considéré que la part éventuellement non utilisée des flacons à chaque cycle de traitement est perdue. Cette hypothèse est testée en analyse de sensibilité.

## Prise en compte de la dimension temporelle

La durée de simulation correspond à l'horizon temporel retenu pour l'évaluation économique, soit 15 ans. L'horizon temporel nécessite une extrapolation des données au-delà de la durée de suivi des essais cliniques. Pour ce faire, différents modèles paramétriques de survie ont été testés (lois exponentielle, de Weibull, de Gompertz). Différentes méthodes de sélection de modèles (méthode graphique, critères AIC et BIC, comparaisons des estimations des aires sous la courbe) ont été utilisées pour sélectionner la loi la plus adaptée pour chaque traitement considéré. Par ailleurs, le choix des lois est justifié selon la méthode retenue pour comparer les traitements et les sources de données utilisées. Le choix a été fait en analyse de référence de retenir la même loi de distribution pour l'ensemble des traitements. La loi de distribution utilisée pour les différents traitements comparés et les justifications apportées pour soutenir ce choix sont détaillées dans le paragraphe estimation des proportions de patients.

Les cycles sont d'une durée de 1 mois. Les auteurs justifient ce choix en référence à la durée d'un cycle de traitement par nivolumab, ipilimumab et la plupart des chimiothérapies standards. Une correction d'un demi-cycle est appliquée.

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

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

### Sources de données

Une méta-analyse en réseau est mise en œuvre dans l'objectif d'évaluer l'efficacité de nivolumab par rapport à ses comparateurs notamment sur des paramètres de survie (survie sans progression et survie globale).

La méta-analyse repose sur une revue de la littérature systématique des essais contrôlés randomisés portant sur les traitements du mélanome avancé chez des patients naïfs de traitement. Le statut BRAF n'a pas été pris en compte dans la recherche de la littérature. La recherche documentaire a été réalisée en octobre 2014<sup>4</sup> et n'inclut pas de limite de temps. Cette recherche a permis d'identifier 31 essais contrôlés randomisés dont 8 sur les thérapies ciblées portant sur des inhibiteurs de la mutation BRAF et MEK (traitements non intégrés au modèle médico-économique): 3 essais portant sur nivolumab, 1 sur pembrolizumab, 6 sur ipili-

<sup>4</sup> Une mise à jour de la revue de littérature a été réalisée pour inclure les présentations faites à l'American Association for Cancer Research 2014-2015. Par ailleurs, il est à noter que des publications de 2015 ont été prises en compte, notamment lors de l'actualisation.

mumab, 2 sur vémurafénib, 3 sur tramétinib, 3 sur dabrafénib et 19 sur diverses chimiothérapies. Dans le cadre des comparaisons réalisées à partir de la méta-analyse, dacarbazine est retenue comme traitement de référence auquel les autres traitements sont comparés.

Les études suivantes, inclus dans la méta-analyse, sont également utilisées indépendamment de cette dernière pour estimer les courbes de survie associées à certains traitements :

- l'essai CA 209-066, de phase III multicentrique en double aveugle comparant nivolumab à dacarbazine dans lequel 418 patients ont été randomisés avec une période de suivi sur 2 ans au moment de l'évaluation, est utilisé pour calibrer le modèle de survie paramétrique pour obtenir la distribution de survie de base pour dacarbazine (à laquelle les hazard ratios issus de la méta-analyse sont appliqués) ;
- l'essai Keynote 006, étude de phase III randomisée en ouvert comparant pembrolizumab à deux schémas posologiques différents (10 mg/kg toutes les 2 semaines et 10 mg/kg toutes les 3 semaines) versus ipilimumab, dans laquelle 834 patients ont été randomisés et suivis 8 mois en médiane, est utilisé pour estimer la survie globale de pembrolizumab.

Enfin, deux études non incluses dans la méta-analyse sont également utilisées pour estimer les courbes de survie associées à certains traitements :

- l'essai de phase Ib CA 209-004 portant sur la survie globale de l'association nivolumab + ipilimumab est utilisé pour estimer la survie globale de cette association ;
- une analyse poolée de plusieurs études de phase III portant sur 78 patients naïfs de traitement traités par ipilimumab 3mg/kg réalisée à partir de la méthode de Kaplan-Meier (Dummer et al, 2013, poster présenté en congrès) est utilisée pour estimer la courbe de survie globale associée à ipilimumab. Ce choix est justifié par le fait qu'au moment du dépôt du dossier, aucune donnée de survie globale n'étaient disponibles pour l'essai CA 209-067, étude multicentrique de phase III randomisée en double aveugle comparant nivolumab, ipilimumab et l'association nivolumab+ipilimumab dans laquelle 945 patients ont été randomisés et suivis sur 12 mois en médiane au moment de l'évaluation.

## **Méthode d'estimation de la survie globale et de la survie sans progression**

### *Estimation des HR à partir de la méta-analyse en réseau*

Sur les paramètres de survie, l'objectif de la méta-analyse en réseau est de synthétiser l'effet traitement issu des essais dans un modèle permettant de comparer tous les traitements connectés au réseau.

La méta-analyse en réseau est faite à partir des modèles paramétriques utilisés pour modéliser les données de survie des essais. La première étape a été de reconstruire des données individuelles à partir des courbes de Kaplan Meier pour l'ensemble des traitements pour lesquels les données individuelles n'étaient pas disponibles (tous les essais sauf ceux concernant nivolumab) afin de pouvoir modéliser ces données par des lois paramétriques (méthode de Guyot).

Le choix entre quatre approches a été discuté pour réaliser cette méta-analyse en réseau : deux approches reposant sur l'hypothèse d'un effet traitement constant au cours du temps (estimation des hazard ratios si l'hypothèse des risques proportionnels était vérifiée et estimation des facteurs d'accélération d'un modèle à temps de vie accéléré si l'hypothèse d'un effet traitement multiplicatif constant au cours du temps était vérifiée) et deux approches permettant une variation de l'effet traitement au cours du temps (synthèse des différences dans la forme et l'échelle des paramètres issus des distributions des courbes de survie paramétriques calibrées et synthèse des paramètres avec polynômes fractionnaires calibrés). Initialement, compte tenu que l'hypothèse des risques proportionnels n'était pas vérifiée et de la complexité des deux dernières approches, le modèle à temps de vie accéléré avait été retenu par les auteurs. Ce modèle permet d'estimer l'effet traitement en termes de facteur d'accélération inverse, noté invAF, représentant la quantité par laquelle la survie dans le bras traitement évalué est accéléré ou ralenti par rapport à la survie dans le bras de référence.

Cependant, le choix d'un modèle à temps de vie accéléré présentait plusieurs inconvénients. Ce choix conduisait à exclure le pembrolizumab du réseau sur les deux critères de survie : survie sans progression et survie globale. Par ailleurs, avec la méthode mise en œuvre, la survie globale associée à nivolumab était

analysée en dehors de la méta-analyse puisqu'un effet temps à 3 mois était intégré. De plus, les intervalles de censure de la survie sans progression n'étaient pris en compte que pour nivolumab. Ces choix susceptibles de générer une analyse différenciée des données selon les produits considérés n'étaient pas suffisamment justifiés. Suite à l'échange technique, une autre approche a été privilégiée : l'estimation des hazard ratios des différents traitements par rapport à dacarbazine. Cette méthode permet une prise en compte non différenciée de l'effet des différents traitements et permet de connecter pembrolizumab au réseau pour la survie sans progression. Cependant, les auteurs soulignent qu'avec cette approche, l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée, notamment pour l'essai CA 209-066. La méthode des polynômes fractionnaires aurait évité cet écueil, mais elle aurait nécessité plus de temps compte tenu de sa complexité et n'a pu être mise en œuvre dans le cadre de l'échange technique.

Dans cette perspective, des modèles de survie paramétriques ont été appliqués aux données correspondant au bras dacarbazine de l'essai CA 209-066 afin de définir les courbes de survie globale et de survie sans progression de référence. L'effet traitement estimé par un hazard ratio pour chaque traitement comparé (obtenu à l'aide de la méta-analyse en réseau) est appliqué aux courbes de survie sans progression et de survie globale de dacarbazine afin de définir les courbes de survie extrapolées propres à chaque traitement. Il est à noter qu'aucune donnée permettant d'estimer le hazard ratio de fotémustine versus dacarbazine n'a pu être identifiée pour la survie sans progression. L'hypothèse retenue est que la courbe de survie sans progression associée à fotémustine est identique à celle de dacarbazine, la méta-analyse ne mettant pas en évidence un hazard ratio significativement différent de 1 pour la survie globale de fotémustine vs dacarbazine.

**Tableau 4 : Hazard ratios versus dacarbazine estimés à partir de la méta-analyse en réseau**

Traitements	Survie globale		Survie sans progression	
	Médiane de la distribution a posteriori du HR	IC 95%	Médiane de la distribution a posteriori du HR	IC 95%
<b>Nivolumab</b>	0,43	0,24 – 0,77	0,42	0,18 – 1,12
<b>Nivolumab+ipilimumab</b>			0,30	0,10 – 1,06
<b>Ipilimumab</b>			0,76	0,26 – 2,77
<b>Témozolomide</b>	1,062	0,73 – 1,58	1,06	0,59 – 2,08
<b>Pembrolizumab</b>			0,39	0,11 – 1,95
<b>Fotémustine</b>	0,71	0,39 – 1,32	identique à dacarbazine par hypothèse	

#### *Courbes de survie globale associées à ipilimumab et pembrolizumab*

Ipilimumab et pembrolizumab n'ont pas pu être raccordés au réseau de la méta-analyse pour ce qui concerne la survie globale. Le seul chemin permettant des comparaisons indirectes passe par l'essai CA 209-067 dans lequel aucune donnée de survie globale n'est disponible à l'heure actuelle. La courbe de survie globale d'ipilimumab est obtenue à partir d'une modélisation des données issues de Dummer, 2013. Le hazard ratio estimé dans l'essai Keynote 006 de pembrolizumab vs ipilimumab est appliqué à la courbe de survie d'ipilimumab estimée à partir des données de Dummer.

#### *Courbe de survie globale associée à l'association nivolumab + ipilimumab*

L'estimation de la survie globale de l'association nivolumab+ipilimumab n'a pas pu être estimée à partir de la méta-analyse. Le seul chemin permettant des comparaisons indirectes passe par l'essai CA 209-067 dans lequel aucune donnée de survie globale n'est disponible à l'heure actuelle. La courbe de survie globale de cette association de traitement est obtenue à partir d'une modélisation paramétrique des données de l'essai de phase Ib CA 209-004.

#### *Choix de la méthode d'extrapolation*

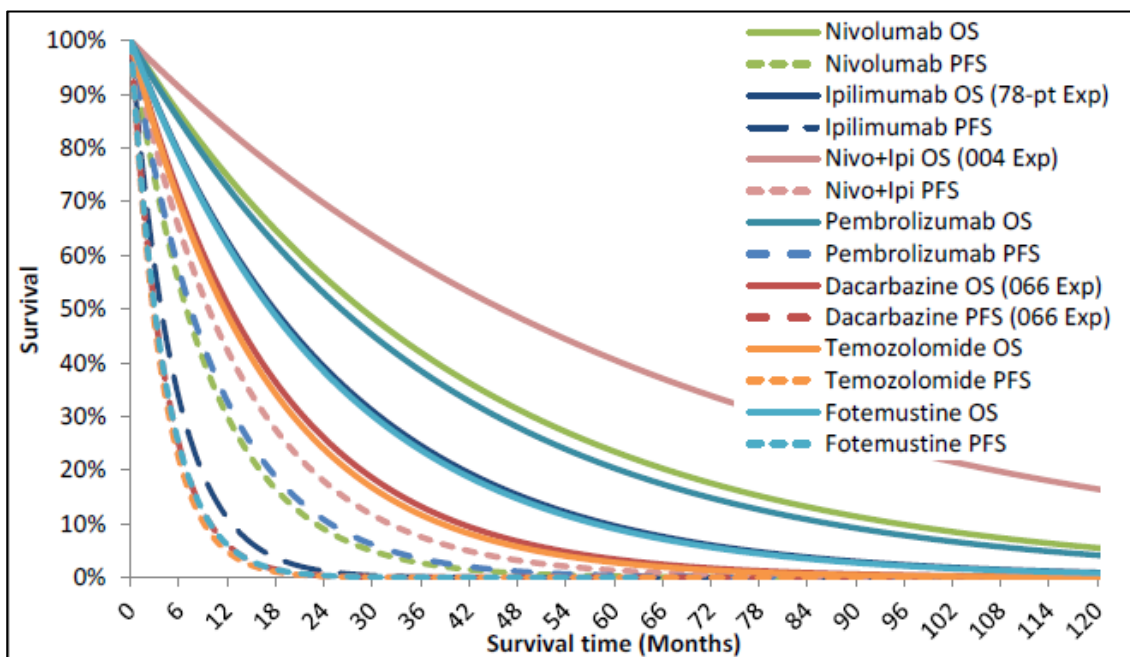
Trois lois de distribution ont été testées pour dacarbazine (traitement de référence auquel est appliqué les hazard ratios issus de la méta-analyse) et ipilimumab (traitement de référence auquel est appliqué le hazard ratio pour la SG de pembrolizumab) : Gompertz, exponentiel et Weibull.

La distribution de Gompertz est la plus adaptée au regard des critères AIC et BIC à la fois pour la modélisation des courbes de survie associées à dacarbazine et à ipilimumab. Cependant, compte tenu des différentes sources de données utilisées pour estimer l'effet des traitements sur la survie globale, la distribution de Gompertz n'a pas été retenue. En effet, avec la méthode des hazard ratios, une distribution de Gompertz aurait conduit à prendre en compte un effet plateau de survie pour ipilimumab et pembrolizumab, mais pas pour nivolumab. La distribution de Gompertz ne met en effet pas en évidence de plateau dans la modélisation de la survie associée à dacarbazine, à laquelle le hazard ratio issu de la méta-analyse est appliqué pour obtenir la survie associée au nivolumab. Cette différenciation n'étant pas cohérente au regard des modes d'action de ces trois produits, ce choix n'a pas été retenu.

Les trois distributions produisent des extrapolations des courbes de survie proches pour dacabazine, tant pour la survie globale que pour la survie sans progression. Une fois exclue la distribution de Gompertz, les auteurs ont retenu la distribution exponentielle en argumentant qu'elle est associée au plus faible AIC et BIC pour les estimations de survie globale de dacarbazine et d'ipilimumab.

Pour l'estimation de la courbe de survie globale de l'association nivolumab+ipilimumab, une distribution exponentielle a été retenue par cohérence avec les choix retenus pour les autres traitements.

**Figure 1 : Représentation graphique des courbes de survie extrapolées introduites en analyse de référence (source : Echange technique, octobre 2015)**





**Tableau 5. Tableau récapitulatif des données utilisées pour estimer les données de survie du modèle**

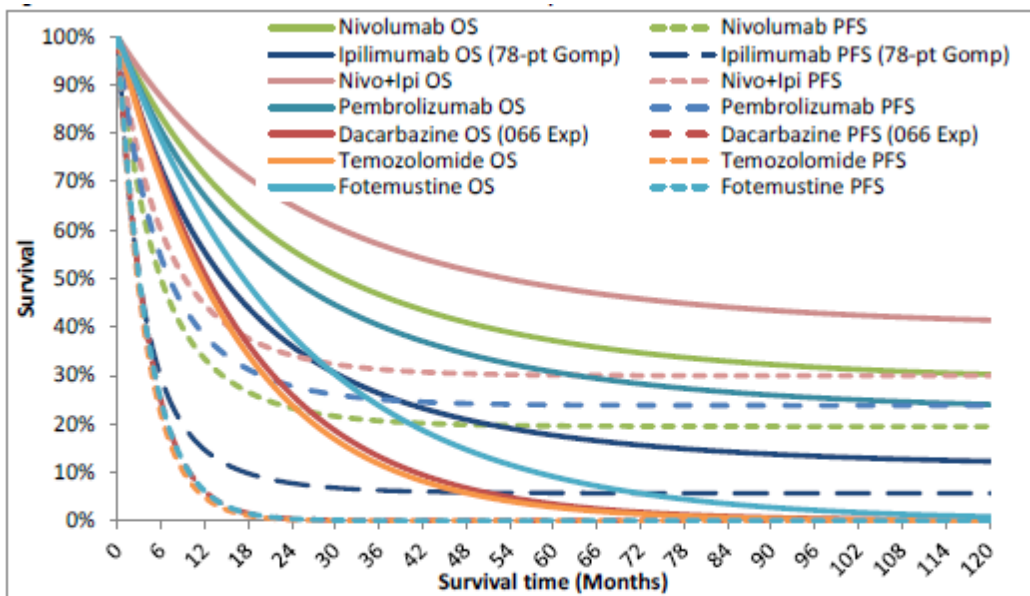
Traitements	Survie globale	Survie sans progression
<b>Nivolumab</b>	Méta-analyse en réseau : HR vs dacarbazine	Méta-analyse en réseau : HR vs dacarbazine
<b>Dacarbazine</b>	Modélisation par une loi exponentielle des données de l'essai CA 209-066	Modélisation par une loi exponentielle des données de l'essai CA 209-066
<b>Témozolomide</b>	Méta-analyse en réseau : HR vs dacarbazine	Méta-analyse en réseau : HR vs dacarbazine
<b>Fotémustine</b>	Méta-analyse en réseau : HR vs dacarbazine	Hypothèse identique dacarbazine
<b>Ipilimumab</b>	Modélisation par une loi exponentielle des données de l'analyse poolée de Dummer et al. 2013	Méta-analyse en réseau : HR vs dacarbazine
<b>Pembrolizumab</b>	Effet traitement (HR) vs ipilimumab (Keynote 006) appliqué à la courbe de survie globale estimée pour ipilimumab à partir de Dummer et al. 2013	Méta-analyse en réseau : HR vs dacarbazine
<b>Nivolumab + ipilimumab</b>	Modélisation par une loi exponentielle des données de l'essai de phase Ib CA 209-004.	Méta-analyse en réseau : HR vs dacarbazine

#### **Analyse de sensibilité reposant sur d'autres méthodes d'estimations**

Un scénario teste l'utilisation d'une loi de distribution Weibull appliquée à la courbe de survie sans progression de dacarbazine (CA 209-066) et aux courbes de survie globale de dacarbazine (CA 209-066), ipilimumab (Dummer 2013) et l'association nivolumab+ipilimumab (CA 209-004).

Deux autres scénarios testent un modèle de survie avec une courbe en plateau pour les immunothérapies (pembrolizumab, nivolumab, l'association nivolumab + ipilimumab et ipilimumab). Ces scénarios sont justifiés au regard des données récentes observées chez des patients traités par ipilimumab (Maio, 2015 ; Schadendorf 2015). Cette forme des courbes de survie est considérée comme étant une caractéristique d'autres immunothérapies comme nivolumab et pembrolizumab. Afin de prendre en compte cet effet plateau, une distribution de Gompertz est utilisée pour modéliser les données individuelles des 78 patients traités par ipilimumab en première ligne (Dummer et al. 2013) (Cf. figure ci-dessous) ou les données de survie globale de 4800 patients traités par ipilimumab dans différentes lignes de traitements (Schadendorf et al. 2015). Dans ces deux scénarios, ipilimumab est considéré comme le traitement de référence. Les hazard ratios de pembrolizumab (Keynote 066), de nivolumab (CA 209-067) et de l'association nivolumab+ipilimumab (CA 209-067) sont directement appliqués aux courbes obtenues pour ipilimumab. Il est à noter qu'en l'absence de hazard ratios disponibles pour la survie globale dans l'essai CA 209-067, ceux associés à la survie sans progression sont appliqués à la survie globale. Pour tous les autres traitements, l'estimation de la proportion de patients dans les différents états du modèle est identique à celle mise en œuvre dans l'analyse de référence.

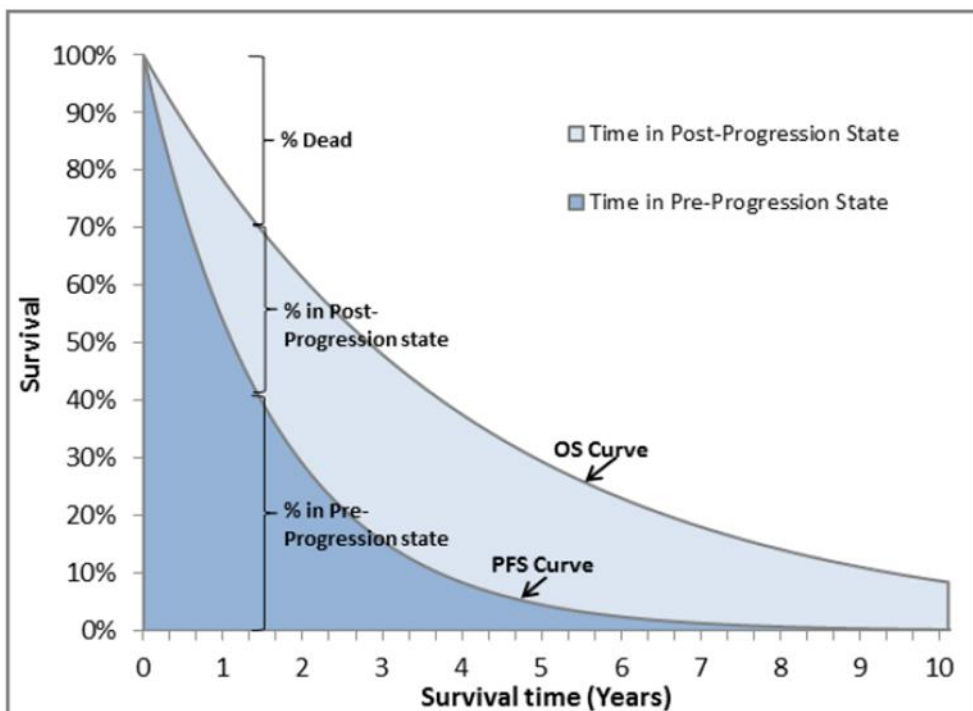
**Figure 2 : Représentation graphique des courbes de survie extrapolées avec une distribution de Gompertz appliquée aux données de Dummer et al. (Source : Echange technique, octobre 2015)**



**Estimation des décès et de la survie en progression**

La proportion des patients dans les différents états du modèle évolue dans le temps. Elle est estimée à partir des courbes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG).

**Figure 3 : Répartition des patients dans les états de santé (source : industriel)**



A chaque temps t, les courbes de survie globale et de survie sans progression permettent d’estimer la proportion de patients dans chaque état de santé du modèle.

Proportion de patient dans l’état décès au temps t =  $1 - \%SG_t$

Proportion de patients dans l’état progression au temps t =  $\%SG_t - \%SSP_t$

Concernant les décès, en analyse de référence, la survie en population générale n’est pas prise en compte. Les auteurs justifient ce choix au regard de la survie limitée de la population d’analyse. Les auteurs indi-

quent que ce choix peut être testé dans le modèle Excel en incluant la mortalité toutes causes. Avec cette option, la probabilité mensuelle de la mortalité par âge et par pays estimée par l'OMS est appliquée de façon uniforme à tous les traitements. A l'initiation du traitement, l'âge moyen est de 61 ans et 100% des patients sont en vie. La probabilité de décès par âge est ensuite appliquée sur tout l'horizon temporel pour construire une courbe de survie en population. Cette courbe est combinée (par multiplication des probabilités) aux courbes de survie sans progression et de survie globale estimées pour chaque traitement. Les auteurs indiquent que ce scénario surestime la mortalité car la mortalité spécifique liée au mélanome est incluse dans la mortalité toutes causes bien que son influence soit faible.

► **Estimation des probabilités de survenue d'événements indésirables (EI)**

La fréquence des événements indésirables pour nivolumab est estimée à partir des données poolées des essais de phase III CA 209-066 et CA209-067. Pour ipilimumab et l'association nivolumab+ipilimumab, la fréquence des EI provient de l'essai CA209-067. Pour les autres traitements, elle provient d'une revue de la littérature. Le tableau ci-dessous détaille les fréquences des événements indésirables intégrés dans le modèle.

**Tableau 6. Fréquences des événements indésirables de grades 3 et 4 (≥1%) par traitement (Source industriel, octobre 2015)**

Event	Nivolumab	Nivolumab + Ipilimumab	Ipilimumab	Dacarbazine	Temozolomide	Pembrolizumab	Fotemustine
Skin Reaction	1.5%	6.4%	2.9%				
Fatigue		4.2%	1.0%	1.0%	6.0%		
Diarrhea	1.7%	9.3%	6.1%			1.1%	
Nausea/Vomiting		4.8%	1.0%		3.0%		
Colitis		7.7%	8.7%			1.8%	
Dyspnea					2.0%		
Anemia				1.0%	3.0%		3.6%
Thrombocytopenia				4.9%	11.0%		42.9%
Neutropenia				4.4%	10.0%		51.4%
Sources	Pooled estimation from CA209-066 CSR and CA209-067 (see Table 14)	CA209-067 CSR, Table 8.5.2-1, page 145	CA209-067 CSR, Table 8.5.2-1, page 145	CA209-066 CSR, Table 8.5.2-1, page 110	Patel 2011	Robert, 2015b (Keynote-006), Table S6 of sup. appendix (pembrolizumab Q3W, grades 3-5 AEs)	Avril, 2004

CA209-066 CSR: final CSR prior to cross-over (OS) dated 20 Oct 2014, DBL 5 Aug 2014

CA209-067 CSR: interim CSR dated 19 Jun 2015, DBL 17 Feb 2015

► **Taux de réponse des traitements autres que nivolumab**

À partir de la méta-analyse en réseau et des données de l'essai Keynote 006 des taux de réponse sont estimés pour les différents traitements. Ces taux ne sont pas intégrés au modèle dans l'analyse de référence, et ne sont utilisés qu'en analyses en scénario comme par exemple dans deux des scénarios testant d'autres sources d'utilité.

**Tableau 7. Répartition des patients en fonction de la réponse selon le traitement (Source, industriel)**

Traitement	Réponse partielle ou complète	Stable	Progression	Décès (ou perdu de vue au point de repère utilisé pour évaluer la réponse)
<b>Nivolumab</b>	37%	15%	31%	17%
<b>Nivolumab+ipilimumab</b>	51%	18%	17%	14%

<b>Ipilimumab</b>	17%	35%	47%	0%
<b>Dacarbazine</b>	14%	22%	49%	15%
<b>Témozolomide</b>	22%	27%	51%	0%
<b>Pembrolizumab</b>	33%	14%	41%	12%
<b>Fotémustine</b>	31%	27%	42%	0%

### 3.2 Analyse critique concernant la modélisation

#### ► La population simulée

La population simulée est décrite et sa représentativité par rapport à la population française est discutée. Les auteurs ont pris en compte dans la population simulée les caractéristiques de la population française pouvant avoir un impact sur les coûts d'acquisition des traitements (taille et poids). Les patients de l'essai semblent plus sévères que ceux à traiter en France considérant le statut ECOG et le stade métastatique de la maladie. L'impact de cette différence sur la transposabilité des résultats ne peut être évalué, mais n'entraîne pas pour autant de réserve.

#### ► La structure du modèle

##### Type de modèle

Le choix d'un modèle multi états de type « aire sous la courbe » est adapté.

##### Description des états de santé

Les états du modèle sont correctement définis et ils sont cohérents avec l'évolution de la maladie.

##### Événements intercurrents du modèle

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

Aucun arrêt de traitement lié à la survenue d'EI n'est pris en compte dans le modèle. Les auteurs expliquent que ce choix est lié à la structure du modèle et que l'impact des EI est pris en compte à travers les coûts et les désutilités qu'ils génèrent. Une exception est faite pour ipilimumab où une durée maximale de traitement est introduite, laquelle prend indirectement en compte les arrêts pour EI.

Le choix d'appliquer en analyse de référence une durée de traitement jusqu'à progression est cohérent avec les règles d'utilisation des produits (mentionnées dans le RCP, et suivies dans les essais cliniques de phase III). Il est à noter que la durée maximale d'utilisation d'ipilimumab est plus courte que celle retenue dans le résumé des caractéristiques de ce produit (3,4 cycles versus 4 cycles). Des analyses de sensibilité sont réalisées en introduisant une durée maximale d'utilisation pour tous les traitements et variable selon les traitements. Dans un scénario la durée maximale pour pembrolizumab, nivolumab et l'association nivolumab +ipilimumab correspond à la durée maximale de traitement autorisée dans l'essai de phase I CA 209-003 et dans l'autre elle correspond à la durée médiane de traitement observée dans l'essai de phase III CA 209-066. Il est à noter que la durée médiane est certainement inférieure à la durée moyenne et que pour les autres traitements c'est la durée moyenne observée qui a été retenue comme durée maximale. Les auteurs argumentent qu'une durée maximale d'utilisation devraient être plus proche de la vie réelle qu'une utilisation jusqu'à progression aux dires d'experts. En l'absence de données confirmant une durée maximale de traitement et permettant d'en estimer la durée, le traitement jusqu'à progression est considéré comme la référence.

##### Principales hypothèses simplificatrices

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

La population d'analyse est constituée de patients naïfs de traitement. L'hypothèse selon laquelle aucun traitement actif n'est administré après progression n'est pas cohérente avec la prise en charge habituelle où plusieurs lignes de traitements peuvent être proposées. Cette hypothèse est testée dans deux scénarios

appliquant respectivement une deuxième ligne dont la distribution entre les traitements est fondée respectivement d'une part sur des avis d'experts, et d'autre part sur l'essai CA209-066 et la cohorte Melbase. Dans ces deux scénarios nivolumab n'est plus sur la frontière d'efficacité.

b) Sur les événements indésirables (EI) :

L'hypothèse de retenir 10% d'hospitalisation pour les EI semble acceptable d'autant plus que la variation de ce paramètre a très peu d'impact (analyses de sensibilité faites avec +20 et +50%).

Le choix d'avoir pris en compte uniquement les EI de grades 3 et 4 est en défaveur du produit évalué.

c) Sur la réponse au traitement :

Avant l'échange technique, les auteurs avaient fait le choix de stratifier la survie associée à nivolumab en fonction du niveau de réponse au traitement. Ce choix générerait une différenciation dans l'intégration des données relatives aux traitements comparés dans la modélisation à l'avantage du produit évalué (cette stratification ne pouvant être faite pour les autres traitements). Suite à l'échange technique, cette stratification de la survie sur la réponse au traitement pour nivolumab n'est plus modélisée. La méthode d'estimation de la distribution des niveaux de réponse pour les différents traitements n'est pas détaillée. En revanche, le choix d'utiliser le niveau de réponse uniquement en analyse de sensibilité plutôt qu'en analyse de référence est bienvenu eu égard aux variations possibles dans l'estimation des niveaux de réponse dans les essais cliniques.

d) L'expression du statut PD-L1 :

Le modèle ne prend pas en compte l'expression du statut PD-L1 dans la population simulée. La non prise en compte de l'expression de ce statut est discutée au regard des données disponibles. Ce choix semble justifié considérant l'absence de preuve robuste de l'impact de ce biomarqueur, le fait que nivolumab montre une efficacité indépendamment du statut PD-L1 et la distribution des patients dans les essais cliniques selon le statut PD-L1.

e) L'hypothèse de gaspillage :

Cette hypothèse est défavorable au produit évalué et justifiée en l'absence de données indiquant une optimisation des ressources consommées observée en vie réelle.

► **Prise en compte de la dimension temporelle**

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

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

L'extrapolation de l'effet traitement repose sur une hypothèse d'efficacité constante dans le temps, ce choix n'est pas suffisamment discuté par l'industriel et aurait pu être testé en analyse de sensibilité.

► **L'estimation de la survie globale et de la survie sans progression**

Les sources de données utilisées pour l'estimation de chaque courbe de survie sont clairement mentionnées. La façon dont les données ont été traitées et intégrées dans le modèle est explicitée.

Avant l'échange technique, les courbes de survie associées à nivolumab étaient estimées à partir de données issues d'un essai de phase I CA 209-003 stratifiées sur la réponse au traitement à 180 jours observée dans l'essai CA 209-066. Cette méthode revenait à intégrer dans le modèle des données très hétérogènes et ne correspondant pas aux critères de sélection de la revue de littérature réalisée en vue de la méta-analyse en réseau. Ce choix n'était pas acceptable dans la mesure où nivolumab pouvait être connecté au réseau. Suite à l'échange technique, les auteurs ont mis à jour la méta-analyse en intégrant les données à 2 ans de l'essai CA 209-066 et ont fait le choix d'utiliser, dans la mesure du possible, les données issues de la méta-analyse. Cette approche permet une intégration plus homogène des données.



## Estimation reposant sur la méta-analyse en réseau

Comme toute méta-analyse, sa qualité dépend des essais inclus, elle est exposée potentiellement aux biais de publication et de report (*reporting bias*) et aux problèmes d'interprétation en cas d'hétérogénéité. Elle est donc indissociable de la revue systématique associée. La recherche bibliographique visant à identifier les articles est de bonne qualité. La démarche mise en œuvre pour l'identification de la littérature « grise » (résumés de congrès) est de moindre qualité (recherche sur un temps limité). La méthode de sélection des essais et l'extraction des données sont standards. La qualité des essais, au moins pour les plus récents (immunothérapies modernes, thérapies ciblées), semble bonne, mais toutes les données publiquement disponibles pour évaluer la qualité des essais n'ont pas été exploitées par les auteurs. Les informations sur la durée du suivi par exemple manquent. Enfin, certaines informations ne sont pas rapportées dans la description des essais : les médianes de survie globale manquent assez fréquemment, les hazard ratios sont seulement rapportés dans les tableaux et des résultats d'analyses de sous-groupes sont mentionnés sans test d'interaction pour comparer les résultats des sous-groupes.

La méta-analyse en réseau intègre davantage de comparateurs que ceux retenus dans l'évaluation économique. Elle inclut notamment des combinaisons de traitements et des thérapies ciblées (inhibiteurs BRAF et MEK). Les auteurs indiquent que le fait d'inclure ces comparateurs dans la méta-analyse, et non dans l'évaluation économique, devrait avoir un impact faible dans la mesure où peu d'études portant sur ces traitements produisent de l'information alimentant les modèles à effets aléatoires.

Les essais inclus dans le réseau correspondent en fait à 2 types d'essais :

- Les essais conduits avant 2010 étudiant l'efficacité des traitements : interleukine-2, fotémustine, cisplatine, interféron alpha, témozolomide et dacarbazine et des combinaisons de ces traitements. Ces traitements n'ont pas permis d'améliorer la survie globale des patients atteints de mélanome avancé, la médiane de survie étant de 6-9 mois.
- Les essais plus récents, depuis 2010, avec 2 types de thérapies : les thérapies ciblées (inhibiteurs BRAF et MEK) et l'immunothérapie, ces nouvelles thérapies ont permis d'améliorer considérablement la survie des patients.

Le fait d'inclure dans le réseau de multiples nœuds avec des traitements qui ne sont pas aussi efficaces que nivolumab n'est pas intéressant et conduit à des intervalles de crédibilités plus larges. Concernant la reconstruction des données individuelles à partir des courbes de Kaplan Meier pour l'ensemble des traitements pour lesquels les données individuelles n'étaient pas disponibles (tous sauf les essais concernant nivolumab) (méthode de Guyot), il est à noter que les données disponibles avec les courbes de Kaplan Meier n'étaient pas complètes. Les auteurs ont précisé dans le cadre de l'échange technique que les patients à risque lors du suivi et le nombre d'événements ne sont disponibles que dans 6 cas sur 14 (4 sur 9 sur la SG qui utilise plus souvent les courbes de survie). Or, Guyot et al précisent que sans ces éléments, l'algorithme peut produire des résultats peu fiables.

Dacarbazine occupe la place centrale dans les réseaux pour l'estimation de la survie globale et de la survie sans progression. Ainsi, choisir dacarbazine comme traitement de référence permet d'avoir recours à un nombre plus important de comparaisons directes. Cependant, les réseaux utilisés pour estimer la survie sans progression et la survie globale associées aux traitements sont pauvres. Ce sont essentiellement des réseaux en étoile centrés sur dacarbazine. Les comparaisons de traitements sont rendues possibles, dans la majorité des cas, par un seul chemin entre chaque traitement et dacarbazine, avec le plus souvent une seule étude pour chaque comparaison directe. L'analyse de l'hétérogénéité des effets traitements estimés par les comparaisons directes et la mise en œuvre des tests d'incohérence n'est le plus souvent pas possible (l'incohérence ne peut être étudiée en l'absence de boucle fermée). Cette structure de réseau en étoile pose un problème pour la fiabilité des résultats. Par ailleurs, l'estimation de l'effet de l'association nivolumab+ipilimumab, d'ipilimumab et de pembrolizumab sur la survie sans progression par rapport à dacarbazine repose uniquement sur des comparaisons indirectes. Or, il n'est pas recommandé de se baser uniquement sur des estimations provenant de comparaisons indirectes. Elles sont toutefois de premier degré, ce qui n'élimine pas, mais limite l'incertitude. D'une façon générale, les auteurs n'ont pas précisé quelle était l'origine des données (comparaison directe ou indirecte). Il aurait été intéressant de présenter les HR (ou leur équivalent) issus de comparaisons directes seules (quand celles-ci existent) et ceux issus de la méta-analyse.

Des modèles à effets fixes et à effets aléatoires ont été testés pour chaque paramètre et comparés en utilisant le critère d'information de déviance DIC (*Deviance Information Criterion*). Le modèle à effets aléatoires a été choisi dans toutes les situations où le critère DIC n'était pas nettement favorable à un modèle à effets fixes.

L'analyse de l'hétérogénéité est principalement réalisée de façon qualitative. Concernant, l'analyse des variables pouvant être des modificateurs de l'effet des traitements, elle repose sur un avis d'experts. La méthode de recueil de cet avis n'est pas détaillée. Le rapport de la méta-analyse précise que le plan expérimental des études et les caractéristiques des patients sont globalement comparables, excepté sur le statut BRAF. Les auteurs expliquent, en s'appuyant sur l'avis des deux experts consultés, que le statut BRAF a un impact attendu faible sur l'effet des traitements comparativement à d'autres critères tels que, par exemple, la présence de métastases cérébrales. Le rôle du statut BRAF n'est pas assez discuté. Une comparaison de la survie dans les bras DTIC des essais de thérapies ciblées par rapport à ceux des autres essais aurait pu permettre d'évaluer l'impact de la mutation BRAF sur le pronostic des patients inclus dans cette étude. Par ailleurs, pour les variables reconnues comme étant des modificateurs de l'effet traitement, il est mentionné que de « légères » variations entre les essais existent. Il est à noter que l'étude de l'hétérogénéité pour les comparaisons avec plus d'un essai et celle des biais de publication n'ont pas été réalisées. Le nombre d'analyse de sensibilité est par ailleurs limité.

Concernant la méthode mise en œuvre, les choix des auteurs ont évolué à la suite de l'échange technique. Initialement, un modèle à temps de vie accéléré était proposé. Ce modèle avait l'avantage de ne pas supposer des hazard ratios constant dans le temps. Cette hypothèse n'était pas validée entre autres pour l'essai CA 209-066. Ce choix présentait des inconvénients, il conduisait notamment à exclure de la méta-analyse les essais intégrant nivolumab et pembrolizumab. Ce modèle n'a pas fait l'objet d'une validation pour une utilisation dans le cadre de méta-analyse et les auteurs ne présentaient pas les résultats obtenus par d'autres choix afin d'identifier l'incertitude générée par le choix de ce modèle.

Suite à l'échange technique, les auteurs ont présenté les résultats d'une nouvelle méta-analyse fondée sur l'estimation des hazard ratios. Ce choix permet d'estimer l'effet d'un plus grand nombre de comparateurs sur la survie sans progression via la méta-analyse et évite d'exclure nivolumab. L'effet des traitements est estimé de façon plus homogène pour les différents comparateurs. Il aurait néanmoins été intéressant d'avoir les résultats du modèle avec la prise en compte de différentes méthodes de méta-analyse portant sur les données actualisées à 2 ans de l'essai CA 209-066 afin d'explorer l'incertitude liée à la méthode utilisée. Les auteurs n'ont pas mis en œuvre la méthode des polynômes fractionnaires (plus souple en termes d'hypothèses, méthode de Jansen et al.), en raison de sa complexité et du temps nécessaire pour la mettre en œuvre. Ils ont également choisi de ne pas proposer une nouvelle analyse reposant sur la méthode à temps de vie accélérée. Chacune des méthodes statistiques proposées (celles du rapport initial et celle de l'actualisation) a ses limites, mais elles conduisent à des résultats comparables. Les résultats actualisés ont deux avantages : l'intégration des essais repose sur le même choix méthodologique (méthode du hazard ratio) et permet d'intégrer plus d'essais.

Concernant les aspects techniques de mise en œuvre des modèles bayésiens, celle-ci a été faite avec le logiciel OpenBUGS. Les modèles et les programmes OpenBUGS sont rapportés. Sont également rapportés le nombre de simulations MCMC (100 000 simulations pour la période de rodage suivies de 150 000 simulations pour générer l'échantillon) et le nombre de chaînes de simulation. Des tests de convergence et d'autocorrélation ont été réalisés pour tous les paramètres de la méta-analyse afin de vérifier la convergence des chaînes MCMC. Les distributions a priori des hyperparamètres des modèles sont rapportées. Elles ont été choisies non-informatives et leur choix est justifié, notamment au regard des recommandations du NICE (Dias, 2011). Cependant, d'une façon générale, les recommandations pour l'approche bayésienne n'ont pas été suivies. La comparaison de la distribution a posteriori obtenues à partir des comparaisons directes, indirectes et mixtes n'est pas présentée. L'incohérence n'a été étudiée qu'au niveau local et non au niveau global. La méthode retenue (extension de la méthode de Bucher) est connue pour être peu puissante.

Au total, la méta-analyse en réseau s'appuie sur une revue de la littérature qui permet de synthétiser les données disponibles sur l'effet des traitements comparés. Ces résultats doivent cependant être interprétés avec précaution car peu d'études sur les comparateurs d'intérêts sont intégrées et que ces études dans la plupart des cas incluaient des patients BRAF mutés. L'effet traitement dans l'indication limitée au statut BRAF non muté ne peut donc pas être spécifiquement évalué. Les données intégrées ne sont pas suffisamment matures pour permettre d'estimer l'effet des traitements sur la survie globale pour tous les traitements. Pour la survie sans progression, les intervalles de crédibilité à 95% des hazard ratios obtenus sont larges et incluent la valeur 1 pour tous les comparateurs, y compris nivolumab vs dacarbazine.

### Estimations ne provenant pas de la méta-analyse

Le choix de considérer la survie sans progression de fotémustine identique à celle de dacarbazine n'est pas suffisamment justifié. Les auteurs argumentent leur choix par le fait que la survie globale de fotémustine n'est pas significativement meilleure que celle de dacarbazine. Pour autant, ils n'appliquent pas le même choix dans les analyses en scénario simulant une survie en plateau. Dans ces scénarios, en l'absence de hazard ratios sur la survie globale, ils appliquent ceux obtenus sur la survie sans progression. Pour obtenir la courbe de survie sans progression de fotémustine, une autre possibilité aurait été d'appliquer le hazard ratio de la survie globale de fotémustine *versus* dacarbazine à la courbe de survie sans progression de dacarbazine. L'impact de ce choix n'est pas discuté par les auteurs et n'a pas pu être testé dans le modèle Excel.

Concernant les estimations de l'effet des traitements pour pembrolizumab, ipilimumab et l'association nivolumab+ipilimumab sur la survie globale, celles-ci n'ont pas été obtenues via la méta-analyse par manque d'information.

Pour ipilimumab, le choix de prendre l'analyse de Dummer et al. comme source de référence n'est pas suffisamment justifié. Les auteurs n'expliquent pas pourquoi ils n'ont pas retenu l'analyse de Schadendorf (2015), qu'ils utilisent par ailleurs dans une analyse en scénario. L'analyse de Dummer et al. 2013 est utilisée comme source pour permettre une comparaison entre ipilimumab et dacarbazine (et indirectement entre pembrolizumab et dacarbazine). Dans le poster de Dummer et al. la courbe de survie globale associée à ipilimumab est présentée à côté de celle obtenue dans un essai intégrant un bras dacarbazine administré à des patients naïfs de traitement (CA184-024). Cependant, les auteurs du poster notent clairement que les données issues de l'essai CA184-024 ne sont pas directement comparables aux résultats obtenus à partir de l'analyse poolée des essais pour ipilimumab. La comparabilité des données introduites dans le modèle pose donc question. Une autre question concerne la construction de l'analyse en scénario réalisée à partir de ce poster. En effet, aucune donnée de survie sans progression n'est disponible dans le poster transmis par les auteurs. Ce point n'est pas abordé et la méthode retenue pour estimer la courbe de survie sans progression à partir de ces données pour documenter l'analyse en scénario n'est pas présentée.

Pour l'effet de l'association nivolumab+ipilimumab sur la survie, les données proviennent d'une étude de phase Ib CA 209-004. L'utilisation de ces données présente d'importantes limites et génère une forte incertitude.

D'une façon générale, tant que les essais CA 209-067 et CA 209-069 ne pourront pas être connectés au réseau pour la survie globale, seules des comparaisons naïves avec les courbes construites à l'aide des hazard ratios issus de la méta-analyse sont envisageables. Ces comparaisons ne sont pas robustes. Les données disponibles ne sont pas suffisamment matures pour permettre d'introduire des données fiables dans le modèle. Des données sur la survie globale devraient être disponibles fin 2016 et permettre d'actualiser les paramètres introduits dans le modèle.

### Choix de la méthode d'extrapolation

L'estimation des proportions de patients dans les états du modèle est correctement décrite.

Le choix d'une distribution exponentielle est favorable au produit évalué par rapport aux alternatives testées en analyse de sensibilité. Le non recours à une distribution de Gompertz repose sur des arguments acceptables. En revanche, le recours à une distribution exponentielle plutôt qu'à une distribution Weibull n'est pas suffisamment justifié. Les auteurs argumentent ce choix au regard des critères BIC et AIC associés à la survie globale d'ipilimumab et de dacarbazine. Cependant, au regard de la survie sans progression de dacarbazine, une distribution Weibull pourrait être retenue sur la base des critères BIC et AIC. Les critères BIC et AIC ne semblent pas discriminants, or le choix d'une distribution Weibull aurait un impact déterminant sur les résultats du modèle.

Proposer des analyses en scénario reposant sur le choix d'autres méthodes d'extrapolation est bienvenu. Au regard des données disponibles, l'extrapolation des données à long terme est une source d'incertitude importante et diminuer l'horizon temporel est en défaveur du produit évalué. Concernant les deux scénarios utilisant une distribution de Gompertz, ils sont intéressants car ils permettent de modéliser un effet attendu des immunothérapies : des courbes de survie en plateau. Ces scénarios donnent cependant une information peu fiable sur la survie globale. En effet, ils reposent sur une hypothèse forte : les HR associés à la survie sans progression de nivolumab et l'association nivolumab + ipilimumab *versus* ipilimumab peuvent être appliqués aux courbes de survie globale.

Les auteurs indiquent que les résultats obtenus par le modèle pour ipilimumab avec une distribution de Gompertz sont cohérentes avec les données épidémiologiques de long terme disponibles (Schadendorf,

2015). Cependant, dans l'analyse de référence du modèle, les courbes sont différentes puisque une distribution exponentielle est appliquée, ne permettant pas de modéliser le plateau de survie observé sur le long terme. Les auteurs considèrent que les résultats restent cohérents dans la mesure où les différences entre les traitements sont maintenues. Les analyses présentées semblent toutefois insuffisantes pour garantir la transposabilité des résultats obtenus par le modèle aux données de vie réelles.

Il est à noter également que le choix effectué en analyse de référence, qui ne permet pas de modéliser les plateaux de survie, amène à sous-estimer la survie sans progression du nivolumab notamment (la survie sans progression observée à 24 mois dans CA 209-066 est d'environ 40% alors que dans les extrapolations utilisées en analyse de référence, elle est estimée à environ 10%).

## **Autres remarques**

La mortalité toute cause par âge n'est pas prise en compte dans l'analyse de référence, ce choix peut être testé dans le modèle Excel. L'absence de prise en compte de la mortalité toute cause par âge risque d'introduire une surestimation de la survie sans progression et de la survie globale. Elle aurait pu être intégrée dans une analyse de sensibilité, mais elle est prise en compte dans les scénarios modélisant un plateau pour les immunothérapies.

### **► Estimation de la fréquence des événements indésirables**

Les sources retenues pour estimer la fréquence des événements indésirables sont clairement présentées et justifiées.

En revanche, la méthode d'estimation n'est pas méthodologiquement correcte. Les auteurs estiment la fréquence des événements indésirables à partir du nombre d'événements observés dans les essais (nb total événements/nb de patients). Ce calcul ne tient pas compte de la durée des essais cliniques, mais elle est assimilée à une fréquence mensuelle pour estimer les résultats de santé et les coûts associés aux différents traitements. Par exemple, à partir la fréquence ainsi estimée, une désutilité mensuelle associée à chaque traitement est estimée et appliquée sur toute la durée du traitement. Dans la mesure où nivolumab est un des traitements qui présente le moins d'événements indésirables (avec pembrolizumab), ce choix est en faveur du produit évalué.

## **4. Mesure et valorisation des états de santé**

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

#### **► Méthode et données**

#### **Utilités liées aux états du modèle**

##### *Source de données*

Les données de qualité de vie associées à l'état de survie sans progression et après progression proviennent de l'essai CA 209-066.

Dans l'essai CA 209-066, les données de qualité de vie ont été collectées à partir du questionnaire EORTC-QLQ-C30 (European Organization for research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30) incluant un questionnaire EQ-5D.

Le questionnaire EQ5D n'a pas été renseigné à partir la visite d'inclusion la première fois, mais au moment de la randomisation juste avant de recevoir la première dose de traitement. Il a été renseigné le premier jour de chaque cycle toutes les 6 semaines pendant la période de traitement. Dans la phase de suivi post traitement, le questionnaire EQ5D a été renseigné tous les 3 mois la première année et tous les six mois ensuite. L'analyse porte sur 362 patients avec un recueil de données lors de 1540 visites.

Une revue de la littérature a été mise en œuvre. Les auteurs indiquent qu'aucune autre source utilisant la méthode EQ5D n'a pu être identifiée. Les autres sources identifiées applicables au modèle ont été testé en analyse de sensibilité. Au total, quatre autres sources ont été testées (Beusterien, 2009 ; Hogg, 2010 ;

Porter, 2014 ; Hastwell, 2014). Un scénario poolant les données de qualité de vie obtenues à partir de l'essai CA 209 066 et les patients BRAF non mutés de l'essai CA 209 067 a également été testé en scénario.

*Données introduites dans le modèle*

Les données de qualité de vie introduites sont des scores d'utilité EQ5D valorisés à partir de la matrice de pondération française (Chevalier, 2013).

Les déterminants de la variation des scores d'utilité dans le temps ont été explorés à partir de modèles longitudinaux multivariés. Les variables prédictives testées sont la date de décès, l'utilité à l'inclusion, le statut de progression, le statut de la réponse à un temps donné et le traitement reçu. L'approche de la date de décès impacte l'utilité, mais seulement sur le mois précédant celui-ci. Les modèles testés n'ont pas mis en évidence un impact significatif du niveau de réponse. Ainsi, seule la variable post-progression est donc prise en compte dans le modèle final.

A l'inclusion une différence significative entre le groupe traité par dacarbazine et le groupe traité par nivolumab est observée et une différence résiduelle sur l'effet traitement persiste après un ajustement sur l'utilité à l'inclusion. Les auteurs considèrent que cette différence est liée aux événements indésirables. Dans la mesure où ces événements sont pris en considération indépendamment et que seules des données pour un des traitements comparés sont disponibles, aucune différence dans les utilités associées aux états de santé n'est intégrée dans le modèle. Le traitement par nivolumab est pris comme référence pour estimer les scores d'utilité introduits dans le modèle pour l'ensemble des traitements.

Le modèle statistique utilisé pour estimer les scores d'utilité associés aux différents états de santé ainsi que le décrétement d'utilité survenant le mois précédent le décès est décrit ci-dessous (tableau 8).

**Tableau 8: Modèle longitudinal (source : Echange technique, octobre 2015)**

Effets	Estimation	95% IC	p-value
<b>Intercept (I)</b>	0,303	0,236 ; 0,370	<.0001
<b>Post-progression (βpost-prog)</b>	-0,094	0,120 ; -0,068	<.0001
<b>Pré-décès (29 jours ou moins)</b>	-0,024	0,051 ; 0,003	0,083
<b>EQ5D baseline (βbaseline)</b>	0,675	0,599 ; 0,751	<.0001
<b>Traitement dacarbazine (vs nivo)</b>	-0,065	0,107 ; -0,024	0,002

Les scores d'utilités moyens appliqués aux états de santé et le décrétement d'utilité appliqué au cycle précédent le décès sont estimés à partir de ce modèle. L'utilité de base correspond au score de qualité de vie des patients avant de recevoir un traitement. Ce score a été estimé dans l'essai CA 209-066 par la méthode EQ5D en utilisant la matrice de pondération française. Il est de 0,77.

Les intervalles de confiance produit par l'analyse statistique sont utilisés dans les analyses de sensibilité probabilistes. Les auteurs précisent que les intervalles de confiance reportés pour les coefficients de régression dans le tableau ci-dessus décrivent l'incertitude dans le modèle de régression et ne sont pas des indicateurs des scores d'utilité observés.



**Tableau 9 : score d'utilité moyen attaché à l'évolution de la maladie (source : rapport technique, juillet 2015)**

Etat du modèle	Score utilité
Pré-progression	0,823
Post-progression	0,729
Décrément pré-décès	-0,024

### Désutilité liée au traitement

#### Source de données

Les désutilités liées aux événements indésirables n'ont pas pu être estimées à partir des données recueillies dans le cadre de l'essai 209-066.

Une étude transversale d'élicitation en population générale au Royaume-Uni et en Australie portant sur l'utilité associée à la réponse au traitement et aux événements indésirables est utilisée (Beusterien et al. 2009). Cette étude se fonde sur une approche Standard Gamble. L'analyse porte les réponses de 140 participants (77 en Australie, 63 au Royaume Uni). Seules les données relatives à la population du Royaume-Uni sont utilisées dans le modèle en analyse de référence. Les résultats de cette étude ont été utilisés dans une évaluation économique comparant ipilimumab aux soins de support seuls (Barzey et al. 2012). Aucune source française n'a pu être identifiée pour documenter les désutilités.

#### Données introduites dans le modèle

Les décrets d'utilité associés aux événements de grades 3 et 4 sont appliqués sur toute la période où le traitement est administré selon la fréquence relative de chaque événement indésirable par cycle. Les auteurs ont privilégié l'intégration de désutilités spécifiques aux différents événements indésirables. Ainsi, les désutilités introduites correspondent à celles associées à un événement de grades 3 et 4 avec un jour d'hospitalisation ou de soin en ambulatoire pour les événements tels que fatigue, anémie, neutropénie et thrombocytopenie et correspondent à deux à cinq jours d'hospitalisation pour les événements de type colite ou dyspnée. Le décrement appliqué en cas de diarrhée correspond à un événement de grades 1 et 2. Les auteurs précisent que ce choix est conservateur dans la mesure où cet événement est moins fréquent pour le produit évalué.

**Tableau 10 : Désutilité liée aux événements indésirables (source : Industriel, octobre 2015)**

Evénement indésirables	QALYs soustraits
Réaction cutanée	-0,03
Fatigue	-0,110
Diarrhée	-0,060
Nausée/vomissement	-0,070
Colite	-0,130
Dyspnée	-0,130
Anémie	-0,110
Thrombocytopenie	-0,110
Neutropénie	-0,110



► **Résultats**

**Tableau 11 Désutilité mensuelle appliquée aux traitements pour les EI (Source : Industriel, octobre 2015)**

Traitement	Désutilité
Nivolumab	-0,0015
Nivolumab + ipilimumab	-0,0254
Ipilimumab	-0,0176
Dacarbazine	-0,0123
Témozolomide	-0,0377
Pembrolizumab	-0,0030
Fotémustine	-0,1076

Nivolumab est le traitement qui permet d'obtenir le gain de QALY et d'années de vie le plus important par rapport aux traitements comparés (tableau 12). En termes de différentiel d'années de vie, les auteurs estiment que le traitement nivolumab représente un gain de :

- 1,060 année de vie versus ipilimumab
- 1,629 année de vie versus dacarbazine
- 1,706 année de vie versus temozolomide
- 0,247 année de vie versus pembrolizumab
- 1,105 année de vie versus fotémustine

Nivolumab représente une perte de 1,349 année de vie versus l'association nivolumab + ipilimumab.

En termes de différentiel d'années de vie pondérées par la qualité de vie, les auteurs estiment que le traitement nivolumab représente un gain de

- 0,807 QALY versus ipilimumab
- 1,233 QALY versus dacarbazine
- 1,3 QALY versus temozolomide
- 0,176 QALY versus pembrolizumab
- 0,885 QALY versus fotémustine

Nivolumab représente une perte de 0,985 QALY versus l'association nivolumab + ipilimumab

**Tableau 12. Espérance de vie et QALYS sur l'horizon temporel**

Traitement	Années de vie	QALYs
Nivolumab	3,030	2,281
Nivolumab+ipilimumab	4,379	3,266
Ipilimumab	1,970	1,474
Dacarbazine	1,401	1,048
Témozolomide	1,324	0,981
Pembrolizumab	2,783	2,105
Fotémustine	1,925	1,396

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

### ► Méthode et données

Les sources et la méthode utilisées pour valoriser les utilités associées aux différents états du modèle sont mentionnées. Les auteurs précisent la fréquence de recueil des données de qualité de vie dans l'essai clinique. Le recueil a eu lieu avant, pendant et après le traitement, les données permettent de documenter les scores d'utilité associés aux différents états de santé. Les auteurs ne donnent pas de détail permettant de savoir quels sont les données disponibles relatives à chacun des états de santé. Ainsi, les auteurs précisent le nombre de patients et de visites totales ayant permis de disposer de données de qualité de vie sans distinguer le nombre de questionnaire rempli pour documenter l'état pré-progression et celles disponibles pour documenter l'état post-progression.

La méthode utilisée pour estimer les utilités associées aux états de santé et aux désutilités est globalement bien décrite.

Le modèle statistique pour documenter les scores associés à chaque état de santé est clairement présenté. Il permet d'avoir un intervalle de confiance pour chacune des variables du modèle. Les auteurs indiquent utiliser les intervalles de confiance pour explorer l'incertitude. Cependant, la façon dont cela a été utilisée n'est pas détaillée.

L'étude de Beusterien et al. 2009 fournit des désutilités associées aux événements de grades 1 et 2 (incluant diarrhée, vomissement, réaction cutanée par exemple) et des désutilités liées à des événements impliquant une hospitalisation. Ces choix sont justifiés par les auteurs et sont défavorables au produit évalué compte tenu des fréquences associées aux différents événements indésirables selon les traitements dans le modèle. Les désutilités estimées à partir des répondants du Royaume-Uni ont été sélectionnées. Ce choix n'est pas discuté par les auteurs. Dans l'étude de Beusterien et al. (2009), les erreurs types associées aux estimations moyennes sont précisées. Les auteurs ne précisent pas si les erreurs types associées aux valeurs moyennes sont prises en compte dans l'évaluation économique.

Il est à noter que les auteurs mentionnent la publication de Hatzswell 2014 pour confirmer l'hypothèse selon laquelle l'approche du décès a un impact sur les scores d'utilité estimés précédemment. Cette publication met effectivement en évidence cet impact, mais sur une durée plus longue que celle retenue dans le modèle statistique (> 180 jours). Cette différence n'est pas discutée par les auteurs et l'impact de cette désutilité sur les résultats du modèle n'est pas évalué.

Une revue de la littérature a été faite afin d'identifier les autres sources éventuelles pour documenter l'utilité. Les différentes méthodes mises en œuvre et les scores d'utilité obtenus par état de santé dans les quatre publications utilisées en analyses de sensibilité ne sont pas détaillés. Les scores d'utilité et les désutilités appliquées dans le modèle avec ces sources ne sont pas précisés. Les résultats de ces analyses de sensibilité montrent que prendre d'autres sources ne modifient pas la frontière d'efficacité. Les RDCR de nivolumab versus fotémustine varient en défaveur de nivolumab dans deux des quatre scénarios (+ 22%). L'impact attendu des scénarios en faveur du produit évalué est moindre que celui des scénarios en sa défaveur.

Les auteurs mentionnent que la différence résiduelle observée entre les traitements après ajustement sur les différences d'utilité à l'inclusion à partir des données cliniques pourrait être liée aux événements indésirables. Cela laisse supposer un éventuel double comptage des événements indésirables dans l'estimation des scores d'utilités totaux. Une analyse de sensibilité ne prenant pas en compte les désutilités associées aux événements indésirables permet d'explorer l'incertitude attachée à l'estimation des désutilités associées aux événements indésirables. Dans cette analyse, nivolumab n'est plus sur la frontière d'efficacité. Le différentiel attendu en termes de survenue d'événements indésirables et leur impact sur la qualité de vie sur les résultats du modèle est important. Or l'estimation des désutilités provient d'une source différente de celle ayant permis d'estimer les scores associés aux états de santé qui ne permettraient pas de mettre en évidence l'impact des événements indésirables sur la qualité de vie. L'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé et celle des désutilités liées aux événements indésirables ne reposent pas sur la même méthode. Considérant l'ensemble de ces remarques, l'estimation des désutilités liées aux événements indésirables est considérée comme une source d'incertitude potentiellement en faveur du produit évalué.

Le choix de ne pas associer une désutilité liée aux traitements, qui se réalisent de façon différente (intraveineuse, orale) avec des protocoles plus ou moins lourds, n'a pas été discuté.

► **Présentation des résultats**

Les scores d'utilité associés à chaque état de santé et les désutilités associées aux événements indésirables, qui sont intégrés dans le modèle, sont clairement présentés par les auteurs. Les années de vie et les QALY cumulés par traitement sont présentés.

Un tableau récapitulant la désutilité associée aux événements indésirables selon les comparateurs est proposé.

Un tableau distinguant les utilités totales gagnées en fonction de l'état de santé (avant et post progression) par traitement aurait pu être utile à l'analyse des résultats globaux.

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

**5. Mesure et valorisation des coûts**

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

► **Coûts pris en compte**

Seuls les coûts directs sont pris en compte dans l'analyse de référence.

Les coûts intégrés dans l'analyse sont :

- Les coûts d'acquisition des traitements ;
- les coûts hospitaliers :
  - les coûts d'administration ;
  - les coûts liés au traitement des événements indésirables ;
  - les coûts des soins palliatifs
- les coûts de transport ;
- les coûts liés au suivi du traitement (examens et consultations)
- les coûts liés à l'administration d'un traitement post-progression (dans une analyse en scénario)

► **Mesure, valorisation et calcul des coûts**

**Tableau 13. Volumes consommés et coûts unitaires**

Ressources	Fréquences/Volume	Coûts unitaires TTC	Coûts unitaires TTC (par mg)	Sources
<b>Coût d'acquisition des traitements</b>				
<b>Nivolumab</b>	3mg/kg toutes les 2 semaines	█ € (flacon de 40mg)	█ €	Prix revendiqué par industriel
<b>Ipilimumab</b>	3mg/kg toutes les 3 semaines	3 573,50€ (flacon de 50mg)	71,47€	Liste en sus
<b>Nivolumab + Ipilimumab</b>	Coûts d'acquisition des traitements pris séparément additionnés.			
<b>Dacarbazine</b>	850mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines	0€ inclus dans le coût du GHM	0€ inclus dans le coût du GHM	
<b>Témozolomide</b>	200mg/m <sup>2</sup> de J1 à J5 puis arrêt pendant 23j	88,20€ (comprimé de 100mg) et 158,79€ (comprimé de 180mg)	0,89€	Base de données des médicaments, Médicament rétrocéderable

<b>Pembrolizumab</b>	2mg/kg toutes les 3 semaines	█ (flacon de 50mg)	█ €	█
<b>Fotémustine</b>	100mg/m <sup>2</sup> à J1, J8 et J15 (induction) et toutes les 3 semaines (maintenance)	0€ inclus dans le coût du GHM	0€ inclus dans le coût du GHM	
<b>Coût d'administration</b>				
<b>Par voie intraveineuse</b>	Coût unitaire	341,92€		Etude MELISSA, 2015 ; PMSI 2013 ; ENCC 2013
<b>Coût des hospitalisations par évènement indésirable (incluant le coût de transport)</b>				
<b>Réaction cutanée</b>	Variable selon le traitement. Il est ensuite appliqué une hypothèse de 10% d'hospitalisation pour chacun de ces évènements de grades 3/4	2 258,40€		Etude MELISSA, 2015
<b>Fatigue</b>		2 384,32€		
<b>Diarrhée</b>		3 016,08€		
<b>Nausées/Vomissement</b>		1 505,17€		
<b>Colite</b>		3 079,53€		
<b>Dyspnée</b>		1 878,85€		
<b>Anémie</b>		1 710,77€		
<b>Thrombocytopénie</b>		1 912,49€		
<b>Neutropénie</b>		4 078,31€		
<b>Coût des transports</b>				
<b>Transport lors de l'administration et lors de la prise en charge d'un EI</b>	1 par intraveineuse	62,70€		Etude MELISSA, 2015 + Application de deux hypothèses de remboursement : - 36% des patients remboursés dans le cadre de l'ALD - 64% des patients non remboursés
<b>Transport lié au suivi du patient</b>		Traitement	Pas de traitement	Etude MELISSA, 2015 + calcul fondé sur les recommandations de suivi
	Patient répondeur (réponse partielle ou totale)	20,90€	20,90€	
	Maladie stable			
	Progression de la maladie	125,40€	4,06€	
	Post-progression			
<b>Coût de suivi / soins palliatifs (coût mensuel sans le coût de transport)</b>				
<b>Soins palliatifs</b>	Pour les patients sans traitement et en état de progression	1 635,10€		Etude MELISSA, 2015
<b>Patient répon-</b>	1 visite chez un spécialiste tous les 3	Traitement	Pas de traitement	Améli TNB

<b>deur (réponse partielle ou totale)</b>  <b>Maladie stable</b>	mois  1 bilan biologique tous les 3 mois			NGAP CCAM Avis d'experts
	1 suivi par imagerie tous les 3 mois - 1 PET scan cérébral - 1 tomodensitométrie cérébrale - 1 tomodensitométrie abdominopelvienne - 1 tomodensitométrie du thorax	96,00€	96,00€	
<b>Progression de la maladie</b>  <b>Post-progression</b>	2 visites chez un spécialiste par mois  1 bilan biologique par mois  1 suivi par imagerie par mois - 1 PET scan cérébral - 1 IRM cérébrale - 1 IRM abdominopelvienne - 1 IRM du thorax	Traitement	Pas de traitement	Améli TNB NGAP CCAM Avis d'experts
		255,92€	1 635,10€ (correspondant au poste de coût « soins palliatifs »)	

## Descriptif

### Les coûts d'acquisition des traitements

Dans l'analyse de référence, un poids moyen de 75 kg et une surface corporelle moyenne de 1,86m<sup>2</sup> ont été appliqués. Ces données ont été estimées à partir de la cohorte française des patients atteints de mélanome (MELBASE) et des données de l'Insee. Une analyse de sensibilité teste le poids moyen de 79,2 kg et une surface corporelle moyenne de 1,91m<sup>2</sup>, observés dans un essai clinique de phase III (CA 184-024).

Le coût d'acquisition des traitements pris en charge en sus de la T2A (ipilimumab) a été recueilli via le site du CEPS. Pour nivolumab, le prix revendiqué par mg est de [REDACTED] €/mg HT soit [REDACTED] €/mg TTC. Pour le pembrolizumab, une hypothèse de coût par flacon de [REDACTED] € TTC est faite soit [REDACTED] €/mg TTC ([REDACTED]).

Pour les molécules intra-GHM, les coûts d'acquisition sont considérés inclus dans le coût du GHM.

L'hypothèse de gaspillage a été retenue pour nivolumab et ipilimumab pour un poids moyen de 75kg, c'est-à-dire que les coûts sont calculés à partir du nombre de flacons requis. L'hypothèse de non gaspillage (dose au mg) est testée en analyse de sensibilité, elle entraîne une réduction de 4,5% et de 7% des coûts de nivolumab et ipilimumab respectivement.

### Les coûts d'administration

Aucun coût d'administration n'est pris en compte pour témozolomide, traitement par voie orale.

Pour les autres traitements administrés par voie intraveineuse (nivolumab, ipilimumab, dacarbazine, pembrolizumab, association nivolumab+ipilimumab et fotémustine), les données du PMSI ont été utilisées pour identifier les séjours liés à l'administration de ces médicaments. Le coût du GHM 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances » a été utilisé en faisant l'hypothèse que tous les patients étaient traités en hospitalisation de jour (HDJ). Cette hypothèse est justifiée par les auteurs par l'étude MELISSA (HEVA, 2015) qui est une étude ad hoc produite par BMS. Cette étude de cohorte rétrospective à partir de la base PMSI sur les années 2011 à 2013 avait pour objectif principal d'estimer le coût moyen par patient-année des hospitalisations liées au traitement de leur mélanome avancé ou métastatique ; coût stratifié selon l'état pré-progression ou post-progression. Cette étude permettait également de calculer le coût moyen d'administration des patients traités par ipilimumab, fotémustine et autres chimiothérapies. Il en est ressorti que le coût moyen du GHM « Chimiothérapie pour tumeur, en séances » (922€, ENCC 2012) était très proche des coûts d'administration des chimiothérapies (958€ pour ipilimumab, 974€ pour fotémustine et 1

058€ pour autres chimiothérapies). Ainsi, il en est conclu que la majorité des patients est traitée en HDJ. Le coût moyen par administration a été valorisé à partir des données de l'ENCC 2013 et a été pondérée par les effectifs des séjours réalisés en établissements publics et privés.

Par ailleurs, 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 est retiré du coût total du GHM pour tous les comparateurs et est remplacé par le tarif en sus des trois spécialités concernées par la tarification en sus, à savoir nivolumab, ipilimumab et pembrolizumab.

Ainsi, le coût moyen par administration (hors coût de transport), pondéré à partir de la répartition public/privé et actualisé en euros 2015, s'élève à 341,92€ TTC.

**Tableau 14 : Coûts d'acquisition et coûts d'administration par mois (source : industriel)**

Traitement	Coût d'acquisition (par mois)	Coût d'administration (par mois)
<b>Nivolumab</b>	██████████ €	741,00€
<b>Ipilimumab</b>	25 809,00€	494,00€
<b>Nivolumab + Ipilimumab</b>	██████████ € (induction) ██████████ € (maintenance)	988,00€ (induction) 741,00€ (maintenance)
<b>Dacarbazine</b>	0,00€	494,00€
<b>Témozolomide</b>	1 839,00€	0,00€
<b>Pembrolizumab</b>	██████████ € *	494,00€
<b>Fotémustine</b>	0,00€	556,00€ (induction) 494,00€ (maintenance)

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

#### *Les coûts de traitement des événements indésirables et des soins palliatifs*

Les coûts de traitement des événements indésirables et des soins palliatifs correspondent aux seuls coûts associés à une hospitalisation. Ces coûts d'hospitalisation proviennent de l'étude MELISSA qui avait également comme objectif secondaire d'estimer le coût moyen d'hospitalisation par patient-mois et année des événements indésirables selon l'administration des immunothérapies et chimiothérapies.

Les coûts ont été valorisés à partir des coûts des GHM de l'ENCC de l'année 2012 et ont été actualisés en euros 2015.

Les coûts des événements indésirables ont été estimés par patient et par type d'évènement sous l'hypothèse que 10% des événements conduisent à une hospitalisation en analyse de référence. Des taux de 20% et 50% sont testés en analyses de sensibilité.

Les coûts des soins palliatifs ont été estimés par patient et par mois et sont appliqués, dans le modèle après avis d'un expert, aux patients qui ne sont plus sous traitement et qui sont en état de progression. Ils sont estimés à 1 635,10€ (MELISSA, 2015).

#### *Les coûts de transport*

La méthode d'estimation des coûts de transport se fonde principalement sur l'étude MELISSA. L'étude permet d'estimer un coût de transport moyen à partir de la répartition du mode de transport et de la distance moyenne parcourue fondées sur les données disponibles dans la base PMSI qui permet de connaître « le code géographique ».



La base PMSI ne donne pas d'information sur le mode de transport. L'industriel a eu recours aux données DAMIR que l'Assurance Maladie a mise à disposition permettant d'estimer la répartition des différents modes de transport utilisés en 2013 en France comme suit : 41% VSL, 30% Taxis, 26% Ambulances et 3% Autres modes de transport (transports publics, véhicules personnels).

Dans cette étude, le « coût de transport aller-retour » moyen est estimé à 165,35€ (pour des distances < 150km).

D'après la Cour des Comptes (2012), 36% des patients bénéficient d'une prise en charge de leur frais de transport dans le cadre de leur ALD 30 « Tumeur maligne ». Les 64% restants ne bénéficiant pas d'un remboursement, en considérant qu'ils utilisent les autres modes de transport (transports publics, véhicules personnels) pour lesquels il a été estimé un « coût de transport aller-retour » moyen de 4,96€. Ainsi, le coût moyen pour un transport aller-retour lors d'une administration du traitement est estimé à 62,70€ dans l'analyse de référence. Ce coût de transport est également appliqué au coût de prise en charge des EI nécessitant une hospitalisation.

Le coût de transport est testé en analyse de sensibilité avec des variations de +/-20% du coût.

Concernant le suivi des patients, un coût de transport mensuel a été calculé pour chaque visite chez un spécialiste à partir du coût de 62,70€ précédemment obtenu. Ce coût varie en analyse de référence selon l'état de santé (pré-progression ou post-progression) et selon le statut du traitement (traitement ou non). L'estimation de ce coût tient compte également du mode de transport obtenu à partir des données DAMIR. Le coût de transport pour soins palliatifs est estimé à 4,06€ en faisant l'hypothèse que seuls les modes de transports VSL Taxis et Ambulances sont utilisés par le patient.

#### *Les coûts de suivi*

Les coûts de suivi dépendent du statut du traitement (traitement ou non) et de l'état de santé (pré ou post progression). Les coûts de suivi sont indépendants du traitement reçu.

Les coûts de suivi comprennent le suivi clinique, le suivi par imagerie et le bilan biologique. Pour chacun de ces postes de dépenses les recommandations de prise en charge de l'INCa et de la HAS, les données de la littérature, les données de registre français (cohorte MELBASE) ainsi que les tarifs sont présentés. L'avis d'un expert a été sollicité pour estimer la fréquence du suivi pour chacun de ces postes de dépense.

Le coût unitaire associé à chacun des différents postes est valorisé 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.

Des coûts de dépassement d'honoraires ont été considérés pour les visites chez les spécialistes dans le suivi des patients. En 2015, selon le site Améli, le dépassement d'honoraires moyen pour un oncologue s'élevait à 31,70€ par visite.

#### *Les coûts liés à l'administration d'un traitement post-progression*

Dans l'analyse de référence, le modèle ne prévoit pas de traitement de 2<sup>ème</sup> ligne après progression afin de ne pas surestimer l'impact des coûts d'acquisition et d'administration des traitements ultérieurs. L'industriel justifie également son choix sur la base qu'il n'existe pas de données dans la littérature qui rendent compte de la prescription de traitements ultérieurs à un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne par les anti-PD1.

Ainsi, avec cette hypothèse, pour tous les patients en phase de progression, les coûts des soins palliatifs sont appliqués, puisqu'aucun autre traitement n'est administré.

Deux scénarios alternatifs sont proposés par les auteurs.

- Le scénario 1 basé sur avis d'experts.
- Le scénario 2 basé sur la distribution des traitements post-progression administrés dans l'essai de phase III CA-209-066 pour dacarbazine, fotémustine, témozolomide, nivolumab et pembrolizumab ; sur la cohorte MELBASE pour ipilimumab ; sur avis d'experts pour l'association nivolumab+ ipilimumab

**Tableau 15 : Scénario 1 basé sur avis d'experts**

Initial Treatment	Subsequent Treatment							
	Nivolumab	Nivolumab + ipilimumab	Ipilimumab	Dacarbazine	Temozolomide	Pembrolizumab	Fotemustine	No treatment
Nivolumab		0%	20%	50%	5%	0%	5%	20%
Nivolumab + ipilimumab	0%		0%	50%	0%	0%	30%	20%
Ipilimumab	35%	0%		20%	5%	35%	5%	0%
Dacarbazine	35%	0%	20%		5%	35%	5%	0%
Temozolomide	10%	0%	0%	0%		10%	0%	80%
Pembrolizumab	0%	0%	20%	50%	5%		5%	20%
Fotemustine	10%	0%	0%	0%	0%	10%		80%

**Tableau 16 : Scénario 2 basé sur l'essai CA209-066, la cohorte MELBASE et l'avis d'experts**

Initial Treatment	Subsequent Treatment							
	Nivolumab	Nivolumab + ipilimumab	Ipilimumab	Dacarbazine	Temozolomide	Pembrolizumab	Fotemustine	No treatment
Nivolumab		0%	41.7%	6.5%	1.9%	0.9%	15.7%	33.3%
Nivolumab + ipilimumab	0%		0%	50%	0%	0%	30%	20%
Ipilimumab	10%	0%		4%	3%	25%	3%	55%
Dacarbazine	0.0%	0%	48.5%		4.3%	1.8%	14.1%	31.3%
Temozolomide	0.0%	0%	48.5%	4.3%		1.8%	14.1%	31.3%
Pembrolizumab	0.9%	0%	41.7%	6.5%	1.9%		15.7%	33.3%
Fotemustine	0.0%	0%	48.5%	14.1%	4.3%	1.8%		31.3%

► **Résultats de l'analyse de coût**

**Tableau 17 : Coûts par postes de consommation de soins sur l'horizon temporel, actualisés à 4% (source industriel)**

Traitement	Nivolumab	Ipilimumab	Nivolumab + ipilimumab	Dacarbazine	Temozolomide	Pembrolizumab	Fotemustine
<b>Type de coût</b>							
<b>Coût de traitement</b>	██████ €	60 408€	██████ €	0€	7 219€	██████ €	0€
<b>Coût administratif</b>	██████ €	1 156€	██████ €	2 096€	0€	██████ €	2 188€
<b>Coût de suivi</b>	██████ €	3 189€	██████ €	797€	699€	██████ €	693€
<b>Coût des EI</b>	██████ €	93€	██████ €	133€	351€	██████ €	1 263€
<b>Coût de transport</b>	██████ €	413€	██████ €	757€	379€	██████ €	937€
<b>Coût du traitement post-progression</b>	██████ €	29 770€	██████ €	20 431€	19 426€	██████ €	30 690€
<b>Coût total</b>	<b>127 811€</b>	<b>95 029€</b>	<b>234 312€</b>	<b>24 213€</b>	<b>28 074€</b>	<b>128 632 € *</b>	<b>35 770€</b>

\* 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

Les postes de coûts intégrés dans le modèle sont clairement présentés et justifiés. Ils ne soulèvent pas de remarque particulière et correspondent aux différentes ressources pouvant être consommées dans la prise en charge du mélanome avancé.

### ► Mesure, la valorisation et le calcul des coûts

#### Mesure des coûts

Les méthodes et les sources de données utilisées sont clairement décrites par les auteurs. La méthode de recueil d'avis d'experts est également clairement présentée.

L'hypothèse de gaspillage est en défaveur du produit évalué et est jugé acceptable. Une analyse en scénario modélisant l'absence de gaspillage entraîne une variation du RDCR de seulement -5%.

L'hypothèse faite de ne pas administrer de traitement de 2<sup>ème</sup> ligne après progression de la maladie est en faveur du produit évalué. Les auteurs font ainsi l'hypothèse qu'un coût de soins palliatifs est appliqué à tous les patients en post progression et sur toute la durée de survie post progression. Deux scénarios appliquant un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne sont testés, dans ces deux scénarios nivolumab est exclu de la frontière d'efficience.

#### Valorisation des coûts

Les coûts d'administration obtenus à partir des résultats de l'étude MELISSA permettent de bien comprendre les limites de la valorisation par l'ENCC qui sous-estimait le coût qui n'était pas spécifique au mélanome. En retirant le poste de coût des molécules en sus, les données de l'ENCC ajustées ont permis d'estimer un coût d'administration plus « juste ».

Le fait de ne valoriser les événements indésirables que par une prise en charge hospitalière pourrait conduire à une sous-estimation des coûts des événements indésirables. Compte tenu du meilleur profil de tolérance de nivolumab, cette hypothèse est en défaveur du produit. Des analyses en scénario modélisant un pourcentage plus important d'hospitalisations pour EI n'a que très peu d'impact sur le résultat.

La valorisation des coûts de transport à partir des données de la Cour des Comptes et des données DAMIR est réalisée de manière claire et détaillée.

#### Calcul du coût

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

### ► Résultats de l'analyse de coût

Les résultats de l'analyse de coût sont présentés de façon claire et détaillée par les auteurs.

## 6. Présentation des résultats et analyses de sensibilité

### 6.1 Présentation par les auteurs

### ► Résultats de l'étude économique

#### Résultats de l'analyse de référence

Le tableau ci-dessous présente les résultats de l'analyse de référence, dans une perspective collective et sur un horizon temporel de 15 ans.

Dans l'analyse de référence, témozolomide et pembrolizumab sont dominés au sens de la dominance stricte. Ipilimumab est dominé au sens de la dominance étendue. Seuls dacarbazine, fotémustine, nivolumab et l'association nivolumab+ipilimumab se retrouvent sur la frontière d'efficience.

Ainsi, dans l'analyse de référence, le RDCR de nivolumab vs fotémustine est de 103 970€ par QALY. (Cf. tableau ci-dessous)

**Tableau 18 : Résultats de l'analyse de référence (source : industriel)**

Stratégie	Coûts totaux (€)	QALYs totaux	RDCR (€/QALY)
Dacarbazine	24 213	1,048	-
Fotémustine	35 770	1,396	33 219
Nivolumab	127 811	2,281	<b>103 970</b>
<b>Nivolumab + Ipilimumab</b>	234 312	3,266	108 173

Le tableau se lit de la façon suivante: le décideur consent à un coût supplémentaire de 33 219€ par QALY supplémentaire gagné par rapport au gain en QALY déjà obtenu et au coût déjà consenti en remboursant la stratégie fotémustine, par rapport à la stratégie dacarbazine.

Les auteurs soulignent qu'en analyse de référence pembrolizumab n'est pas sur la frontière d'efficacité, mais que les différences incrémentales vs nivolumab de coût et d'utilité sont faibles (0,176 QALY gagnés pour nivolumab vs pembrolizumab et un coût supérieur pour pembrolizumab de 821 €/QALY).

### Résultats des analyses complémentaires

Une analyse coût-efficacité est proposée en complément de l'analyse de référence.

**Dans l'analyse coût-efficacité le nivolumab n'est pas sur la frontière d'efficacité qui est constituée de dacarbazine, de fotémustine et de l'association nivolumab+ipilimumab.**

**Tableau 19 : Résultats de l'analyse complémentaire (source : industriel)**

Stratégie	Coûts (€)	Année de vie gagnée	RDCR (€/année de vie gagnée)
Dacarbazine	24 213	1,401	-
Fotémustine	35 770	1,925	22 075
<b>Nivolumab + Ipilimumab</b>	234 312	4,379	80 905

#### ► Prise en compte de l'incertitude

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

##### a) Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

###### *Horizon temporel*

A 2 ans, 5 ans et 10 ans, la frontière d'efficacité est constituée des mêmes traitements que ceux qui composent la frontière d'efficacité de l'analyse de référence. Les RDCR de nivolumab vs fotémustine sont estimés à 292 264 €/QALY (+181%), 145 800 €/QALY (+40%) et 109 643 €/QALY (+5,5%) respectivement à 2 ans, 5 ans et 10 ans.

Une réduction de l'horizon temporel est en défaveur du produit évalué.

Pour un horizon temporel de 20 ans, nivolumab est dominé au sens de la dominance généralisée. La frontière d'efficacité est constituée de dacarbazine, fotémustine et l'association nivolumab + ipilimumab. Les auteurs notent cependant que le résultat entre les scénarios 15 ans et 20 ans est très faible. Si techniquement nivolumab n'est plus sur la frontière d'efficacité, il en est très proche. La différence entre les RDCR de fotémustine vs nivolumab et de fotémustine vs nivolumab +ipilimumab est de 5 €. Compte tenu de l'incertitude autour des paramètres du modèle, ils considèrent que cette différence est négligeable.

###### *Taux d'actualisation*

Avec un taux d'actualisation à 2,5% et à 6%, la frontière d'efficacité est constituée des mêmes traitements que ceux qui composent la frontière d'efficacité de l'analyse de référence. Les RDCR de nivolumab vs foté-

mustine sont estimés à 100 000€/QALY et à 109 255€/QALY pour des taux d'actualisation de 2,5% et 6% respectivement.

Avec un taux à 0%, nivolumab n'est plus sur la frontière d'efficacité. La frontière d'efficacité est composée de dacarbazine, fotémustine et l'association nivolumab + ipilimumab.

Une augmentation du taux d'actualisation ou l'absence de taux d'actualisation sont en défaveur du produit évalué.

#### *Choix des comparateurs*

Un scénario excluant fotémustine des comparateurs est testé. Dans ce scénario, la frontière d'efficacité est constituée de dacarbazine, nivolumab et l'association nivolumab+ipilimumab. Le RDCR de nivolumab vs dacarbazine est de 84 010 €/QALY.

### **b) Incertitude liée aux hypothèses et sources de données retenues dans l'analyse de référence**

#### *Hypothèses de modélisation*

#### **– Extrapolation des données de survie**

Dans l'analyse de référence, une distribution exponentielle est utilisée pour modéliser les courbes de survie pour l'ensemble des traitements considérés. L'analyse de sensibilité teste :

##### ▸ *Une distribution de Weibull*

Dans ce scénario, nivolumab n'est plus sur la frontière d'efficacité. Elle est constituée de dacarbazine, fotémustine et de l'association nivolumab+ipilimumab. Les auteurs observent que dans ce scénario, pembrolizumab et nivolumab sont juste en dessous de la frontière d'efficacité et que les différences se sont renversées entre ces deux traitements par rapport à l'analyse de référence (pembrolizumab est plus coûteux et plus efficace que nivolumab).

##### ▸ *Une distribution de Gompertz, avec les courbes de survie d'ipilimumab issues de l'analyse poolée de 78 patients naïfs de traitement recevant ipilimumab (Dummer 2013) comme référence pour les traitements nivolumab, pembrolizumab et l'association nivolumab + ipilimumab*

Dans ce scénario, la frontière d'efficacité est constituée des mêmes traitements que dans l'analyse de référence avec en plus ipilimumab. Le RDCR de nivolumab vs ipilimumab est estimé à 127 800€/QALY (+23% par rapport au RDCR de nivolumab vs fotémustine dans l'analyse de référence).

##### ▸ *Une distribution Gompertz permettant de simuler un plateau pour les courbes de survie des traitements nivolumab, pembrolizumab et l'association nivolumab+ipilimumab à partir des courbes de survies d'ipilimumab de Schadendorf, 2015*

Dans ce scénario, la frontière d'efficacité est constituée des mêmes traitements que dans l'analyse de référence. Le RDCR de nivolumab vs fotémustine est estimé à 127 463€/QALY (+22%).

Le choix de la distribution pour modéliser la survie a un impact important sur les résultats du modèle. Le choix pris en analyse de référence favorise le produit évalué.

#### **– Durée de traitement pour nivolumab et pembrolizumab**

Dans l'analyse de référence, la durée de traitement est définie jusqu'à progression. L'analyse de sensibilité teste :

##### ▸ *Une durée de traitement jusqu'à 96 semaines pour nivolumab, l'association nivolumab+ipilimumab et pembrolizumab*

Dans ce scénario, nivolumab n'est plus sur la frontière d'efficacité. Elle est constituée de dacarbazine, fotémustine et de l'association nivolumab+ipilimumab.

##### ▸ *Une durée de traitement jusqu'à 6,5 mois*

Dans ce scénario, la frontière d'efficacité est constituée des mêmes traitements que dans l'analyse de référence. Le RDCR de nivolumab vs fotémustine est estimé à 61 372€/QALY.

L'impact de cette hypothèse est en faveur du produit et est très important (-41%).

- **Utilités**

En l'absence de prise en compte d'une désutilité liée aux EI, nivolumab n'est plus sur la frontière d'efficacité. Elle est constituée de dacarbazine, fotémustine et de l'association nivolumab+ipilimumab.

Dans ce scénario, l'impact de la toxicité des produits est moins pris en compte. Ainsi, les QALY totaux des comparateurs augmentent, puisque leur profil de toxicité est censé être moins bon. Nivolumab devient alors dominé par l'association nivolumab+ipilimumab dont le profil de toxicité est amélioré.

- **Événements indésirables**

Dans l'analyse de référence, le taux d'hospitalisation pour EI est de 10%. Avec des taux de 20% et de 50%, la frontière d'efficacité est constituée des mêmes traitements que dans l'analyse de référence. Les RDCR de nivolumab vs fotémustine sont estimés à 102 639 €/QALY (-1,3%) et à 98 648 €/QALY (-5%) pour des taux d'hospitalisation de 20% et 50% respectivement.

L'impact de cette hypothèse est très faible.

- **Caractéristiques des patients**

Les conclusions et les RDCR ne varient pas en appliquant les caractéristiques des patients issues de l'essai clinique de phase III CA184-024 (essai comparant l'efficacité en survie globale de l'association ipilimumab 10 mg/kg + dacarbazine vs dacarbazine en monothérapie chez des patients atteints d'un mélanome avancé et naïfs de traitement) à savoir un poids moyen de 79,2kg et un IMC de 1,91m<sup>2</sup>. Seuls les coûts de pembrolizumab sont affectés, en lien avec le nombre de flacons utilisés.

- **Hypothèse d'utilisation optimale des reliquats (absence de gaspillage)**

Ce scénario teste l'impact d'une absence de gaspillage. La frontière d'efficacité est alors constituée des mêmes traitements que dans l'analyse de référence. Le RDCR de nivolumab vs fotémustine est estimé à 98 774€/QALY (-5%).

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

- **Coût de transport**

Deux scénarios sont testés, l'un simulant une augmentation des coûts de transport de 20% et l'autre une baisse de 20%. Dans ces scénarios, la frontière d'efficacité est constituée des mêmes traitements que dans l'analyse de référence. Les RDCR de nivolumab vs fotémustine sont estimés à 104 191€/QALY (+0.2%) et 103 749€/QALY (-0.2%) pour un coût de transport respectivement de +20% et -20%.

L'impact de cette hypothèse sur les résultats est négligeable.

- **Prise en compte de traitements ultérieurs**

Dans l'analyse de référence, il n'est pas prévu de traitement de 2<sup>ème</sup> ligne en post-progression. L'analyse de sensibilité teste :

- ▶ l'intégration d'une 2<sup>ème</sup> ligne selon une distribution entre les traitements estimée à partir d'un avis d'experts (voir tableau 15 page 39)

Dans ce scénario, nivolumab n'est plus sur la frontière d'efficacité. Elle est constituée de fotémustine et de l'association nivolumab+ipilimumab

- ▶ l'intégration d'une 2<sup>ème</sup> ligne basée sur les données observées (CA209-066 + MELBASE+ avis d'experts) (voir tableau 16 page 39)

Dans ce scénario, nivolumab n'est plus sur la frontière d'efficacité. Elle est constituée de dacarbazine, fotémustine et de l'association nivolumab+ipilimumab

La prise en compte d'une 2<sup>ème</sup> ligne de traitement est en défaveur du produit évalué.

*Choix des sources de données*

- **Sources concernant les scores d'utilité associés aux états de santé**

Dans l'analyse de référence, les scores d'utilités sont estimés à partir des questionnaires EQ-5D recueillis dans l'essai CA 209-066 et pondéré par la matrice française. D'autres sources fondées sur des méthodes d'estimation différentes des scores d'utilité sont utilisées en analyse de sensibilité.



- *Un scénario se basant sur les données de Beusterien, 2009 prenant en compte le statut de la réponse pour l'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé et l'application d'un décrétement d'utilités associés aux EI estimé à partir des données anglaises et australiennes combinées.*

Dans ce scénario, la frontière d'efficacité est constituée des mêmes traitements que dans l'analyse de référence. Le RDCR de nivolumab vs fotémustine est estimé à 127 080 €/QALY.

L'impact de cette hypothèse est important (+22%).

- *Un scénario se basant sur les données de Hogg, 2010 prenant en compte le statut de la réponse pour l'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé et l'application d'un décrétement d'utilités estimé par des données canadiennes*

Dans ce scénario, la frontière d'efficacité est constituée des mêmes traitements que dans l'analyse de référence. Le RDCR de nivolumab vs fotémustine est estimé à 126 995 €/QALY.

L'impact de cette hypothèse est important (+22%).

- *Un scénario se basant sur les données de Porter, 2014 pour les scores d'utilité associés aux états de santé et intégrant une désutilité un mois avant le décès (Abstract de l'étude CA184-024, ISPOR)*

Dans ce scénario, la frontière d'efficacité est constituée des mêmes traitements que dans l'analyse de référence. Le RDCR de nivolumab vs fotémustine est estimé à 95 506 €/QALY.

L'impact de cette hypothèse est faible (-8%).

- *Un scénario se basant sur les données de Hatswell, 2014 pour les scores d'utilité associés aux états de santé et intégrant une désutilité un mois avant le décès (données de l'étude MDX010-020)*

Dans ce scénario, la frontière d'efficacité est constituée des mêmes traitements que dans l'analyse de référence. Le RDCR de nivolumab vs fotémustine est estimé à 100 979 €/QALY.

L'impact de cette hypothèse est très faible (-2,8%).

- *Un scénario se basant sur les données poolées (CA209-066 et 067) des patients BRAF non mutés du bras nivolumab*

Dans ce scénario, la frontière d'efficacité est constituée des mêmes traitements que dans l'analyse de référence. Le RDCR de nivolumab vs fotémustine est estimé à 105 324€/QALY

L'impact de cette hypothèse est très faible (+1,3%).

## - **En résumé**

Les auteurs notent que la frontière d'efficacité reste la même que celle obtenue dans l'analyse de référence dans 2/3 des scénarios testés. Dans 9 de ces scénarios, le RDCR de nivolumab vs fotémustine est proche ou en dessous de 100 000€/QALY.

Les hypothèses ayant le plus d'impact sur les conclusions sont celles relatives à l'extrapolation des courbes de survie, l'horizon temporel, l'intégration d'une 2<sup>ème</sup> ligne de traitement et le prix du produit évalué (scénario présenté plus bas).

### **c) Incertitude liée à la variabilité des paramètres du modèle**

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

#### Analyse de sensibilité déterministe (ASD) :

Les analyses de sensibilité déterministes ont été réalisées sur 46 paramètres. Les bornes ont été arbitrairement fixées à +/-20% de la valeur utilisée en analyse de référence car les variations sont incertaines selon l'industriel.

Les analyses de sensibilité déterministes ont été réalisées pour nivolumab vs chacun des autres traitements. Ces analyses sont faites pour l'analyse de référence et pour toutes les analyses en scénarios.

Le tableau ci-dessous représente les intervalles de RDCR de nivolumab vs chacun des autres traitements.

**Tableau 20 : Résumé des résultats des analyses de sensibilité déterministes**

Nivolumab versus	Intervalle de RDCR
<b>Association nivolumab +ipilimumab</b>	93 660 à 128 008 €/QALY*
<b>ipilimumab</b>	35 725 à 47 020 €/QALY
<b>dacarbazine</b>	73 780 à 97 535 €/QALY
<b>témozolomide</b>	67 465 à 88 926 €/QALY
<b>pembrolizumab</b>	Dominant à 2 100€/QALY
<b>fotémustine</b>	92 027 € à 119 476 €/QALY

\* nivolumab présente moins de QALY et est moins coûteux

Pour la plupart des comparateurs retenus, les trois paramètres ayant le plus d'impact sur la variation du RDCR sont :

- Les scores d'utilité appliqués à l'état post-progression ;
- L'utilité de base correspondant à l'utilité avant l'initiation d'un traitement ;
- Le coût de suivi sans traitement dans l'état post-progression.

Concernant le RDCR de nivolumab vs fotémustine, le tableau ci-dessous présente les bornes hautes et basses des 3 paramètres qui ont le plus d'impact et le pourcentage de variation du RDCR associé.

**Tableau 21 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe de nivolumab vs fotémustine pour les trois paramètres ayant le plus d'impact sur le résultat (source : industriel)**

Paramètres testés	Analyse de référence 103 970 €/QALY		Pourcentage de variation du RDCR	
	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
<b>Utilité de l'état post-progression (0,58 ; 0,87)</b>	92 027	119 476	-11,5%	+14,9%
<b>Utilité de base à l'état initial (0,62 ; 0,92)</b>	93 924	116 423	-9,6%	+12%
<b>Utilité de l'état pré-progression en cas de réponse au traitement (0,66 ; 0,99)</b>	99 283	109 121	-4,5%	+5,0%

Les résultats des analyses de sensibilité déterministes univariées de l'analyse de référence sont cohérents avec ceux des analyses en scénario. Les paramètres les plus influents sont les mêmes. Quelques exceptions peuvent être notées, l'utilité pré-progression a un impact plus important dans les scénarios avec un horizon temporel plus court et avec des courbes de survie en plateau.

Des analyses de sensibilité déterministes sur les prix simulés pour nivolumab et pembrolizumab sont représentées dans les tableaux ci-dessous.

On observe une variation quasi proportionnelle des RDCR en fonction des prix simulés pour le nivolumab. Il en est de même lorsqu'une variation simultanée des prix de nivolumab et pembrolizumab est réalisée. On observe qu'il faut une diminution isolée du prix de pembrolizumab de 46% par rapport au prix intégré en analyse de référence pour que pembrolizumab soit sur la frontière d'efficacité.

**Tableau 22 : Analyse de sensibilité déterministe sur les prix du nivolumab (source : industriel)**

Coût par mois (€)	Constitution de la frontière d'efficacité	RDCR nivolumab vs fotémustine (€/QALY)	% de variation du RDCR
Prix -46% (██████) (€)	Identique AR	65 644	-37%
Prix -19% (██████) (€)	Identique AR	88 049	-15%
<b>Prix AR (██████) (€)</b>	<b>Dacarbazine Fotémustine Nivolumab Association niv+ipi</b>	<b>103 970</b>	<b>/</b>
Prix +10% (██████) (€)	Dacarbazine Fotémustine Association niv+ipi	dominé	NA

AR : analyse de référence ; NA : Non applicable ; niv+ipi : nivolumab + ipilimumab

**Tableau 23 : Analyse de sensibilité déterministe sur les prix du pembrolizumab \*(source : industriel)**

Coût par mois (€)	Constitution de la frontière d'efficacité	RDCR nivolumab vs fotémustine (€/QALY)	% de variation du RDCR
Prix -46% (██████) (€)	Dacarbazine Fotémustine Pembrolizumab Association niv+ipi	Dominé, pembrolizumab revient sur la frontière d'efficacité	NA
Prix -19% (██████) (€)	Identique AR	103 970	0
<b>Prix AR (██████) (€)</b>	<b>Dacarbazine Fotémustine Nivolumab Association niv+ipi</b>	<b>103 970</b>	<b>/</b>
Prix +10% (██████) (€)	Identique AR	103 970	0

AR : analyse de référence ; NA : Non applicable ; niv+ipi : nivolumab + ipilimumab

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

**Tableau 24 : Analyse de sensibilité déterministe sur les prix du pembrolizumab et nivolumab (source : industriel)**

Coût par mois (€)	Constitution de la frontière d'efficience	RDCR nivolumab vs fotémustine (€/QALY)	% de variation du RDCR
-46% (██████ €) pour nivolumab -46% (██████ €) pour pembrolizumab	Identique AR	65 644	-37%
-19% (██████ €) pour nivolumab -19% (██████ €) pour pembrolizumab	Identique AR	88 049	-15%
<b>AR (██████ € et ██████ €)</b>	<b>Dacarbazine Fotémustine Nivolumab Association niv+ipi</b>	<b>103 970</b>	<b>/</b>
+10% (██████ €) pour nivolumab +10% (██████ €) pour pembrolizumab	Dacarbazine Fotémustine Association niv+ipi	dominé	NA

AR : analyse de référence ; NA : Non applicable; niv+ipi : nivolumab + ipilimumab

Analyse de sensibilité probabiliste (ASP) :

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

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

- la répartition des patients selon le statut de la réponse au traitement (avec une distribution normale ou bêta ou Dirichlet selon les données sources) ;
- les courbes de survie globale et sans progression intégrée dans l'analyse de référence (avec une distribution exponentielle ou log-normale) ;
- les courbes de survie globale et sans progression testées dans des scénarios alternatifs (distribution Weibull et Gompertz) ;
- les coûts de suivi par les fréquences des visites ambulatoires et les coûts des soins palliatifs (avec une distribution gamma) ;
- les scores d'utilité appliqués en analyse de référence et ceux du scénario fondé sur les données poolées des essais CA209-066 et CA209-067 (à partir des coefficients de régression issus de la matrice de covariance et d'une décomposition de Cholesky) ;
- la fréquence des événements indésirables (avec une distribution bêta).

Mille simulations de Monte Carlo sont réalisées afin de pouvoir évaluer l'incertitude des résultats en termes d'efficience. Dans l'analyse de référence, le RDCR moyen de nivolumab vs fotémustine sur les 1000 simulations est de 112 073 €/QALY. Afin de valider la stabilité des résultats de l'ASP, l'analyse a également été faite à partir de la réplication de 50 blocs de 1000 itérations. Par ailleurs, les auteurs documentent également l'intervalle intercentile, l'intervalle interquartile et la médiane des résultats en termes de coût et de QALY pour les 50 blocs.

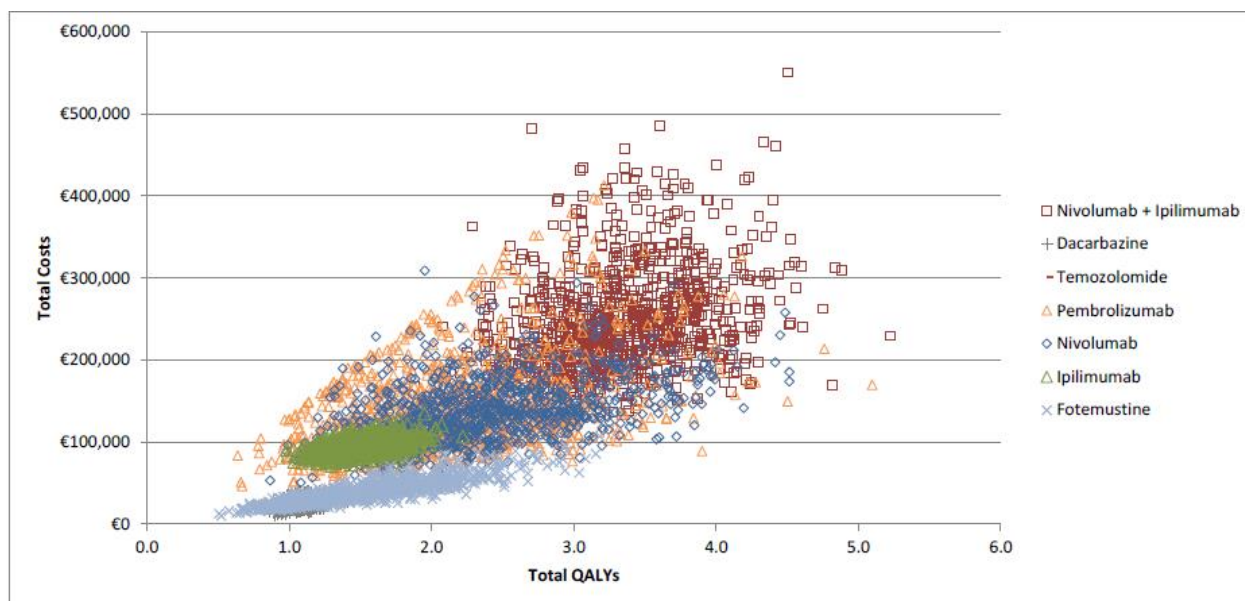
Les RDCR moyens de nivolumab versus chacun des comparateurs sont présentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 25 : Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste de nivolumab vs autres comparateurs (source : industriel)**

Nivolumab versus	Analyse de référence	RDCR moyen pour un simple bloc	Intervalle des moyennes du RDCR pour 50 blocs
<b>nivolumab + ipilimumab</b>	108 173 €/QALY	120 388 €/QALY	[110 220 – 120 271]
<b>ipilimumab</b>	40 601 €/QALY	46 429 €/QALY	[46 031 – 51 261]
<b>dacarbazine</b>	84 010 €/QALY	85 061 €/QALY	[84 071 – 88 826]
<b>témozolomide</b>	76 723 €/QALY	78 537 €/QALY	[77 257- 82 185]
<b>pembrolizumab</b>	Dominant	Dominant	[Dominant – 6 244]
<b>fotémustine</b>	103 970 €/QALY	112 073 €/QALY	[105 623 – 11 5682]

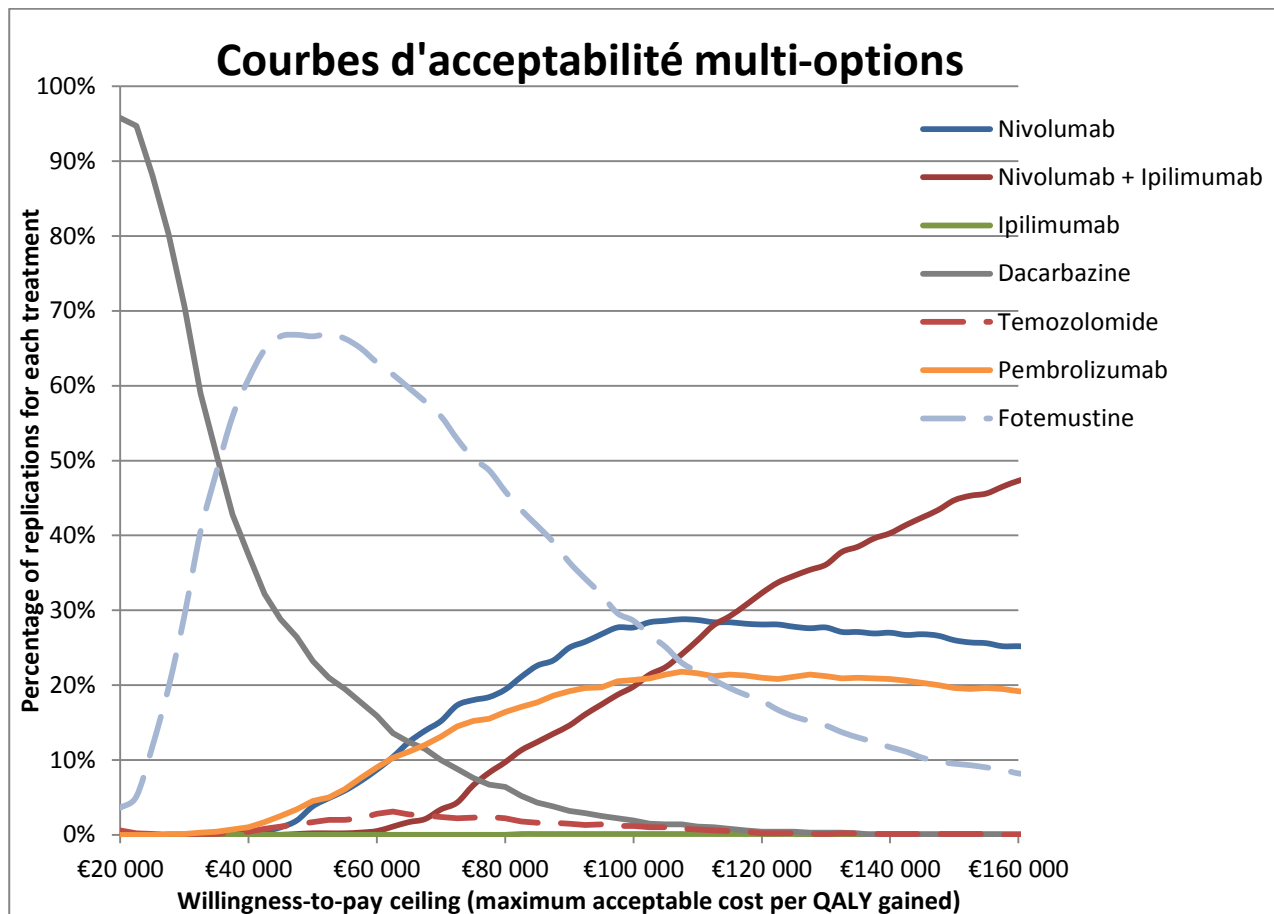
Les résultats des analyses de sensibilité probabilistes sont présentés dans le plan coût-efficacité ci-dessous. Ces analyses montrent une grande variabilité pour nivolumab, pembrolizumab et nivolumab + ipilimumab.

**Figure 4 : Nuage de points (source : industriel)**



Les résultats des analyses de sensibilité probabilistes sont présentés selon la méthode du bénéfice net.

Figure 5 : courbe d'acceptabilité multi-options (source : industriel)



*Lecture* : Chaque courbe représente le pourcentage des simulations pour lequel la stratégie a permis de produire le bénéfice net le plus important, soit (nombre de QALY gagnés x disposition à payer pour le QALY) – coût, compte tenu de la disposition à payer pour un QALY (willingness to pay). Par exemple, dans ce cas on constate que la stratégie dacarbazine maximise le bénéfice net jusqu'à une disposition à payer pour un QALY d'environ 34 000€, la stratégie fotémustine conduit au bénéfice net le plus élevé entre une disposition à payer pour un QALY comprise entre environ 34 000€ et environ 102 000€ et l'association nivolumab+ipilimumab conduit au bénéfice net le plus élevé à partir d'une disposition à payer pour un QALY d'environ 112 000€.

Dans l'analyse de référence, nivolumab maximise le bénéfice net pour une disposition à payer comprise entre 102 000 et 112 000€/QALY. Dans cet intervalle, nivolumab maximise le bénéfice net dans environ 29% des simulations.



**Tableau 26 : Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste en bénéfice net en fonction des prix simulés pour le nivolumab (source : industriel)**

Coût par mois (€)	La stratégie évaluée maximise le BN pour une DAP/QALY comprise entre (€)	Probabilité de maximiser le bénéfice net (%)
Prix -46% (██████ €)	65 000 et 104 000	42
Prix -19% (██████ €)	85 000 et 117 000	35
<b>Prix AR (██████ €)</b>	<b>102 000 et 112 000</b>	<b>29</b>
Prix +10% (██████ €)	105 000 et 107 000	27

BN : bénéfice net ; DAP : disposition à payer

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

Les auteurs présentent la revue de la littérature faite pour comparer les résultats du modèle de nivolumab. Les auteurs ont identifié 12 études dont 7 sur la population BRAF muté.

Concernant le design des études, les auteurs notent des similitudes avec l'évaluation économique proposée. Sur ces études, une majorité est fondée sur une approche avec trois états de santé dont 4 utilisent un modèle de type aire sous la courbe. Les autres modèles identifiés sont des modèles de Markov, des arbres de décision ou des évaluations fondées sur les essais. Huit des 12 études prennent en analyse de référence un horizon temporel de 15 ans. Certaines testent également en analyse de sensibilité des horizons temporels plus longs (30 ans ou vie entière). Ipilimumab est également modélisé à partir de l'étude de Dummer dans deux évaluations. Une seule étude stratifie la survie sur le niveau de la réponse au traitement.

Concernant les résultats des différentes études, sur les 12 études sélectionnées, aucune ne présente un RDCR avec nivolumab. Les auteurs soulignent que les évaluations identifiées sont souvent peu détaillées ce qui limite les possibilités d'analyse des différences (abstract, sources imprécises, méthodologie non décrite, données incomplètes,...). Les études intégrant les comparateurs des populations BRAF mutés, non retenus dans le modèle nivolumab (tramétinib, vémurafénib, dabrafénib), ne sont pas comparables. Les auteurs présentent les résultats identifiés qui peuvent être estimés par le modèle afin de voir les différences et d'essayer de les analyser. Six évaluations produisent des résultats qui ont pu être discutés au regard de ce qui serait obtenu par le modèle. Les différences ne peuvent pas toujours être pleinement expliquées. La différence de perspective et de source de données pour estimer la survie de dacarbazine sont mentionnées à plusieurs reprises pour justifier les écarts observés.

Les auteurs discutent plusieurs de leurs choix en reprenant des arguments déjà avancés dans le reste du rapport, à savoir :

- L'évaluation est réalisée à partir des données disponibles à ce jour. Les données de survie à long terme ne sont pas matures et les résultats sont sensibles à ces données ;
- Le choix a été fait d'estimer la survie relative d'un maximum de traitement en utilisant les hazard ratios provenant de la méta-analyse. Cette méthode suppose que les risques relatifs soient constants dans le temps, ce qui n'est pas vérifié pour tous les essais et notamment pour l'essai CA 209-066.
- L'estimation des courbes de survie globale d'ipilimumab, de pembrolizumab et de l'association nivolumab + ipilimumab ainsi que la courbe de survie sans progression associée à fotémustine n'ont pas pu être estimées à partir de la méta-analyse ;
- Le choix du modèle de survie a un impact sur les résultats du modèle, notamment concernant la comparaison nivolumab et pembrolizumab. Avec une distribution Weibull, les résultats sont inversés. Cela souligne que l'efficacité attendue des deux traitements est très proches ;
- Considérant les données disponibles, l'estimation des courbes de survie pour pembrolizumab se fonde sur les résultats observés dans un essai clinique dans lequel le dosage proposé n'est pas le même que celui qui sera effectivement administré en vie réelle ;
- Pour les traitements par ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab et l'association nivolumab + ipilimumab, un plateau de survie est attendu. Cela n'a pas pu être pris en compte en analyse de référé-

rence. Les deux scénarios testant un plateau de survie présentent des limites notamment concernant l'estimation des courbes de survie globale.

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

### ► **Résultats de l'étude économique**

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

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

La présentation des analyses de sensibilité et des scénarios envisagés sont clairement présentés. Les auteurs présentent les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes associés à chacun des scénarios testés. Les résultats de l'ensemble des analyses sont discutés par les auteurs.

L'analyse de l'incertitude est conforme aux recommandations de la HAS. Les auteurs fournissent les résultats des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes sur les principaux paramètres et sur toutes les options prises en compte. Les graphiques de Tornado, nuages de points et courbes d'acceptabilité sont présentées. Une interprétation des résultats est proposée pour chaque type d'analyse réalisée.

#### Analyse de sensibilité déterministe :

Les résultats des analyses de sensibilité déterministes deux à deux sont présentés dans un graphique de Tornado pour nivolumab vs chaque comparateur et un tableau résumant la variation attendu sur les RDCR est présenté.

Concernant les analyses de sensibilité déterministes, les bornes testées sont clairement identifiées. La plupart des paramètres pouvant impacter les résultats sont testés. Une variation de + et – 20% est appliquée. Ce choix montre que l'incertitude n'est pas évidente à explorer puisqu'il n'est pas possible de savoir précisément dans quel intervalle les paramètres pourraient varier en vie réelle. Cependant, les bornes choisies pourraient ne pas refléter l'incertitude réelle autour de l'estimation des paramètres.

Trois paramètres ressortent de ces analyses : les scores d'utilité appliqués à l'état post-progression, l'utilité de base correspondant à l'utilité avant l'initiation d'un traitement et le coût de suivi sans traitement dans l'état post-progression. Des ASD prenant en compte l'ensemble des comparateurs pris simultanément avec les bornes basses et hautes de chacun des trois paramètres impactant le plus les résultats auraient permis de voir leur impact sur la frontière d'efficience.

Il est à noter qu'aucune analyse de sensibilité déterministe sur l'estimation de la survie n'est proposée (SSP et SG). Ce choix est justifié par le fait que les courbes de survie varient en fonction de plusieurs covariables. La survie est toutefois un paramètre important dans l'explication des résultats de santé, son impact indépendamment d'une variation des autres variables n'a pas pu être évalué. A minima, les intervalles de crédibilité autour des HR auraient pu être utilisés dans des ASD.

#### Analyse de sensibilité probabiliste :

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

Une analyse de 50 blocs de 1000 simulations est proposée. Cette analyse et les résultats présentés permettent une exploration plus complète de l'incertitude. La présentation des intervalles de variation des RDCR moyen et par quartile est utile. Ces résultats montrent que les RDCR en analyse de référence sont toujours inférieurs à ceux obtenus dans l'analyse probabiliste simple ou par bloc. Par ailleurs, ces analyses ne permettent pas d'interpréter l'impact de ces variations sur la frontière d'efficience.

#### Analyse en scénario :

Les auteurs ont testé de nombreux scénarios pour explorer l'incertitude liée aux choix structurants, aux hypothèses et aux sources de données notamment. Une interprétation globale des analyses en scénario est proposée en tenant compte de la variabilité attendue des résultats avec les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes attachées à chaque scénario est proposée.

Cependant, des scénarios testant l'impact des sources/hypothèses faites sur les données d'efficacité auraient été souhaitables, comme par exemple :

- un scénario avec une autre hypothèse pour estimer la survie sans progression de fotémustine ;
- un scénario avec une autre courbe de référence pour la survie globale d'ipilimumab et pembrolizumab (Schadendorf 2015 au lieu de Dummer 2013) ;
- un scénario reposant uniquement sur les données issues de la méta-analyse avec des hypothèses pour estimer la survie globale à partir des données de survie sans progression pour les traitements par ipilimumab, pembrolizumab et l'association nivolumab+ipilimumab

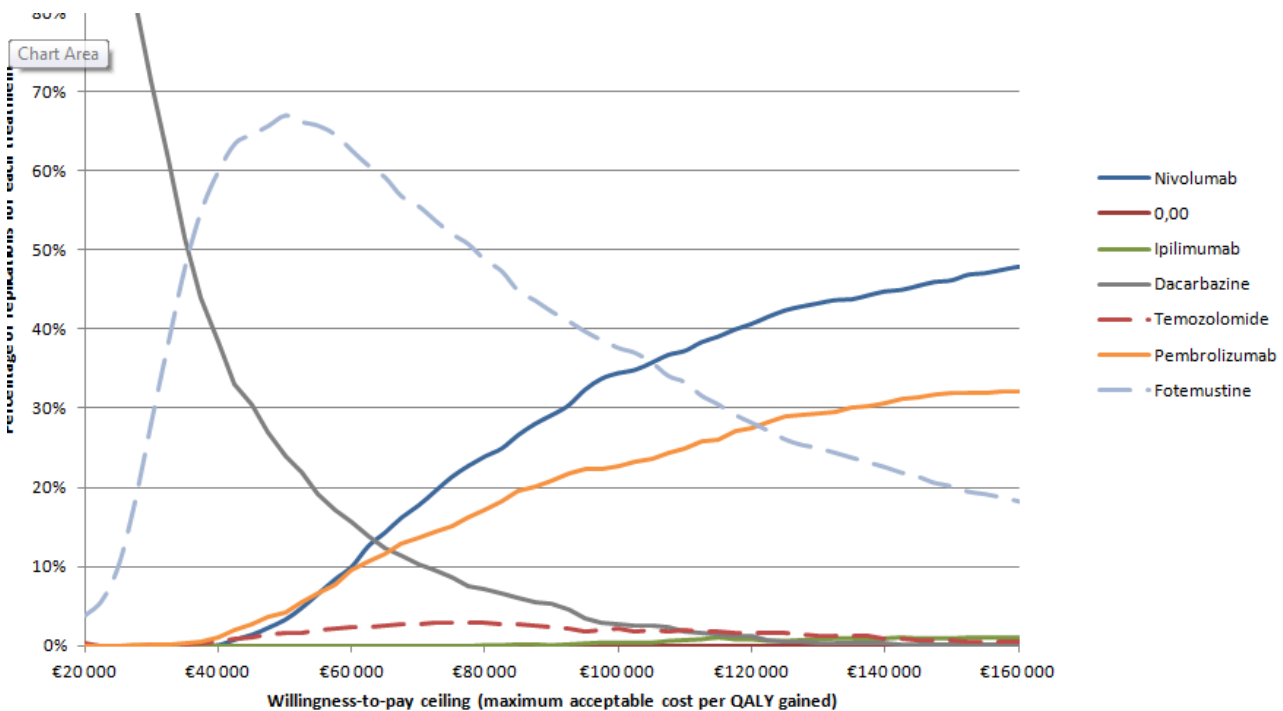
### Analyse de l'incertitude

Comme les auteurs l'ont souligné, les résultats du modèle et des analyses de sensibilité sont dépendantes des données disponibles. Notamment pour la survie globale, qui ne sont pas matures. L'absence de données et l'impossibilité de les comparer de manière homogène génèrent une incertitude qui ne peut être explorée dans les analyses de sensibilité.

Tous les traitements ne sont pas comparés au même traitement de référence et donc selon une échelle appropriée. Les courbes de survie globale pour ipilimumab, pembrolizumab et l'association nivolumab + ipilimumab ne proviennent pas de la méta-analyse. Le recours à différentes sources pour comparer les traitements fragilisent les résultats du modèle. Considérant la proximité entre pembrolizumab et nivolumab notamment, les conclusions doivent être interprétées avec précautions. Par ailleurs, les seules données de survie globale disponibles pour l'association nivolumab + ipilimumab sont issues d'un essai de phase I et sont considérées non fiables et elles ne permettent pas une comparaison appropriée des traitements. Les RDCR concernant cette association doivent également être interprétés avec beaucoup de précaution.

Considérant la faible robustesse des données de survie globale relatives à l'association nivolumab + ipilimumab et l'incertitude sur la date de sa mise à disposition sur le marché, la HAS a réalisé une analyse de sensibilité ne prenant pas en compte cette association parmi les comparateurs. L'association étant plus coûteuse et plus efficace que nivolumab, sa prise en compte réduit l'intervalle sur lequel nivolumab est attendu maximiser le bénéfice net. Lorsque l'association n'est pas prise en compte, nivolumab maximise le bénéfice net pour une disposition à payer supérieure à environ 102 000€/QALY. Entre 102 000€/QALY et 160 000€/QALY, nivolumab maximise le bénéfice net entre environ 36% et 48 % des simulations (figure 6).

**Figure 6 : courbe d'acceptabilité multi-options sans l'association nivolumab + ipilimumab (source : HAS)**



Lorsque les conclusions sont modifiées, les variations de la frontière d'efficience sont, dans 10 scénarios sur 36, l'exclusion de nivolumab. Il est à noter que dans ces scénarios, nivolumab reste très proche de la frontière d'efficience. De même, si pembrolizumab est dominé dans la quasi-totalité des scénarios, il est très proche de nivolumab.

Le choix de la méthode d'extrapolation a un impact important et il est en faveur du produit évalué. Les distributions Weibull et exponentielle qui semblent très proche conduisent à des conclusions différentes sur la frontière d'efficience. Nivolumab n'est pas sur la frontière d'efficience avec une distribution Weibull. Lorsque l'association nivolumab + ipilimumab n'est pas prise en compte, nivolumab n'est pas non plus sur la frontière d'efficience. Dacarbazine, fotémustine et pembrolizumab sont alors sur la frontière d'efficience.

Les analyses en scénarios confirment par ailleurs l'impact important de l'horizon temporel, des coûts à long terme (intégration d'une 2<sup>ème</sup> ligne de traitement ou durée du traitement), du prix de nivolumab et du choix du modèle de survie sur les résultats du modèle. Les traitements par pembrolizumab, nivolumab, nivolumab + ipilimumab ou ipilimumab sont beaucoup plus coûteux que les chimiothérapies, mais permettent un gain plus important en termes de survie. L'ensemble des scénarios qui modifient les coûts à long terme ou la survie à long terme impacte les résultats. Par exemple, sur des horizons temporels courts, les bénéfices et les coûts attendus sont partiellement pris en compte mais dans des proportions différentes. Ces scénarios sont en défaveur du produit évalué. Le choix d'un modèle de survie différent, survie en plateau par exemple, va également avoir des conséquences importantes sur les coûts et les résultats de santé.

Les analyses en scénarios et déterministes mettent également en évidence l'impact important de l'estimation des résultats de santé (QALY). Ces estimations sont une source d'incertitude à prendre en considération. Si la méthode retenue est acceptable, les données disponibles permettant de renseigner l'utilité post-progression n'ont pas été détaillées. Ce paramètre a un rôle clé sur les résultats du modèle.

Les analyses sur les prix montrent que la variation du RDCR est quasi proportionnelle à la variation du prix du produit.

Les analyses de sensibilité probabilistes montrent que le RDCR de nivolumab vs chacun des comparateurs est relativement stables considérant la variabilité des paramètres testée. Dans l'analyse de référence, nivolumab ne maximise le bénéfice net qu'entre une disposition à payer comprise entre 102 000 et 112 000€/QALY et seulement dans 29% des simulations.

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

Les auteurs ont discuté la validité externe du modèle au regard des autres modèles réalisés. Ces comparaisons sont peu informatives. Peu de modèles comparables semblent disponibles dans la littérature.

L'analyse de la robustesse des données issues du modèle, par exemple les taux de mortalité ou la proportion de patients en pré-progression à différentes période de temps, par rapport aux données de vie réelle ou des essais n'est pas assez discutée par les auteurs. Seules les données d'ipilimumab obtenues via une distribution Gompertz sont comparées à des données de vie réelle. D'autres points auraient pu être discutés, notamment le fait que le modèle sous-estime la SSP. Les données de l'essai CA 209-066 sur la SSP montre en effet que le modèle sous-estime la SSP pour nivolumab (la SSP observée à 24 mois dans CA 209-066 est d'environ 40% alors que dans les extrapolations utilisées en analyse de référence, elle est estimée à environ 10%).

## **7. Commentaires généraux**

La manière dont les données d'efficacité ont été intégrées dans le modèle Excel n'est pas claire. Le modèle ne permet pas de tester facilement d'autres hypothèses que celles retenues en analyse de référence. La modélisation des données de survie aurait pu être davantage explicitée.

La qualité du dossier déposé et l'effort fourni pour répondre aux questions techniques est à souligner. La méthode mise en œuvre est correctement décrite et la plupart des choix sont justifiés par les auteurs. Il est à noter toutefois que la première version du rapport technique comportait de nombreuses erreurs dans le report des données chiffrées.

### Annexe 3 – Echange avec l'industriel

La liste des questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel le 4 septembre 2015. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS le 13 octobre 2015.

**Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de la modélisation sont demandées, l'ensemble des analyses mises à jour doit être fourni (y compris les analyses de sensibilité dont les scénarios initialement proposés).**

#### Analyse de référence

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

- l'ensemble des comparateurs pertinents (ajout de la stratégie associant nivolumab/ipilimumab, et modifications des comparateurs inclus selon les justifications apportées à la question 2)
- les données issues de la méta-analyse en réseau et de CA 209-066 pour le nivolumab sans stratification sur la réponse, et sans ajustement de censure par intervalle pour la survie sans progression (voir paragraphe en italique ci-dessous);
- un traitement jusqu'à progression de la maladie (voir explication question 5 a);
- le coût de transport en accord avec une perspective collective (incluant les coûts non remboursés par l'Assurance Maladie) (voir explication question 23b).

*Considérant les données disponibles, le choix de prendre en compte les données de l'essai de phase I n'est pas acceptable. Les données de cet essai ne correspondent pas à la population d'analyse (patients naïfs de traitement), portent sur peu de patients atteints d'un mélanome (107) et incluent différents dosages de nivolumab. Ces données ne sont pas comparables à celles issues de la méta-analyse. L'argument selon lequel les données de l'essai clinique CA 209-066 ne sont pas matures est insuffisant. Le manque de maturité d'un essai ne peut être pallié par l'intégration de données mettant en cause la robustesse des comparaisons. Or, aucun argument n'est avancé pour démontrer que ce choix permet des comparaisons plus robustes compte tenu des données utilisées pour les autres traitements.*

**Les choix qui introduisent une différenciation dans la prise en compte des produits comparés et pouvant être à l'avantage du produit évalué doivent être dûment justifiés par les auteurs. En plus des modifications attendues sur l'analyse de référence, demandées ci-dessus, d'autres modifications peuvent être proposées selon les réponses apportées aux questions ci-dessous.**

---

#### Choix structurants de l'évaluation

##### Concernant les stratégies comparées

#### 1) Pouvez-vous intégrer l'association ipilimumab/nivolumab ?

*Explication de la question : L'argument selon lequel cette association fera l'objet d'une demande d'inscription distincte, et donc d'une soumission spécifique à la CEESP au moment de l'obtention de l'AMM, n'est pas recevable. Par ailleurs, il est rappelé que l'importance d'intégrer cette stratégie a été clairement soulignée lors de la rencontre précoce d'autant plus que des données d'efficacité étaient déjà disponibles.*

#### 2) Pouvez-vous justifier vos choix quant à :

##### a. L'intégration de la fotémustine ?

*Explication de la question : le dernier avis de la Commission de la Transparence concernant la fotémustine (9 juillet 2014) indique que cette molécule n'est à utiliser, dans le traitement du mélanome métastatique, qu'en présence de métastases cérébrales, en seconde ou en première intention. Or, la présence de métas-*



*tases cérébrales est un critère de non inclusion des deux essais de phase III du nivolumab (CA 209-066 et CA 209-067). Est-il attendu que nivolumab puisse être proposé en première ligne à des patients avec métastases cérébrales ? Le cas échéant, pourquoi ne pas en avoir inclus dans l'essai clinique ?*

**b. L'exclusion de la stratégie « soins de support seuls » ?**

*Explication de la question : les recommandations professionnelles de l'INCa concernant la prise en charge thérapeutique du mélanome (septembre 2013) précisent que cette stratégie est à discuter dès la première ligne de traitement en réunion de concertation pluridisciplinaire dans certaines situations.*

---

**Modélisation**

La population simulée

- 3) Pouvez-vous préciser les caractéristiques de la population simulée dans le modèle ?**
  
- 4) Pouvez-vous discuter la représentativité des patients des essais par rapport à la population d'analyse au regard des données intégrées dans le modèle et des patients à traiter en France ?**

Les hypothèses du modèle

- 5) Pouvez-vous discuter et justifier le fondement des hypothèses retenues par rapport à l'évolution naturelle, l'effet des traitements et la prise en charge en vie réelle, notamment :

**a. la durée maximale de traitement**

*Explication de la question : L'analyse de référence retenant une durée de traitement maximale différente du scénario « traitement jusqu'à progression » est favorable au produit évalué. Par ailleurs, ce scénario semble affecter principalement le nivolumab. Les coûts associés aux autres traitements varient peu (ou considérablement moins que) pour le nivolumab. Or, ces résultats laissent supposer que seul le nivolumab retarde le délai d'apparition de la progression. Ce qui pose notamment question vis-à-vis du pembrolizumab. Aucun argument clinique n'est présenté pour soutenir l'hypothèse d'une durée maximale de traitement, qui va à l'encontre du RCP. Il est attendu que cette hypothèse soit abandonnée sauf justification clinique contraire. De même, pour les autres traitements, il semble au regard des RCP ou des pratiques que le traitement jusqu'à progression soit privilégié, en dehors des cas d'arrêts de traitement liés à la tolérance.*

- b. Le modèle ne prend pas en compte l'expression du statut PD-L1 dans la population simulée.**

*Explication de la question : Il est attendu que les auteurs discutent la prise en compte de l'expression de ce statut en vie réelle et, dans la mesure du possible, l'impact potentiel de la non prise en compte du statut PD-L1 sur les résultats de l'évaluation économique.*

Estimation de la répartition des patients dans les états du modèle

- 6) Concernant la méta-analyse, pouvez-vous répondre aux questions suivantes :
  - a. Pourquoi l'essai de Flaherty et al (NEJM 2012 ; 367 :1694) est exclu alors que l'essai METRIC est inclus ?
  - b. Pourquoi les essais sur selumetinib (Robert et al Lancet Oncol. 2013;14:733) et cobimetinib (Larkin et al NEJM 2014; 371:1867; NCT01689519), deux inhibiteurs de MEK évalués en 1<sup>ère</sup> ligne ne sont pas inclus ?
  - c. Y-a-t-il des publications d'essais dans lesquels les courbes de Kaplan Meier sont présentées sans le nombre de patients à risque et le nombre total d'événements ? Et le cas échéant, quels sont ces essais ?
  - d. Quelle est la valeur de la moyenne de survie sans progression pour le nivolumab ? (Deux valeurs de la moyenne de PFS pour NIV sont rapportées : 13,15 mois (page 164 et tableau 43) et 19,6 mois (pages 103 et 169)).



e. Quelle est la part des comparaisons directes et indirectes dans les estimations de l'effet des différents médicaments par rapport à la dacarbazine ?

7) **Pouvez-vous discuter la robustesse des résultats issus de la méta-analyse**, au regard des éléments suivants :

a. des essais portant sur des traitements non inclus (associations + traitements spécifiques BRAF mutés) dans l'évaluation économique sont pris en compte

*Explication de la question : une discussion sur l'impact d'intégrer des comparateurs non retenus dans l'évaluation économique sur l'estimation des paramètres (estimations ponctuelles et intervalles de confiance) est attendue.*

b. la forme en étoile des réseaux

c. **les résultats de survie sans progression et de survie globale avec d'autres méthodes**

*Explication de la question : Il est attendu que les résultats de la méta-analyse en utilisant la méthode du hazard ratio (extraits des articles ou estimés selon les méthodes de Parmar ou de Guyot [courbes de Kaplan Meier]) et celles des polynômes fractionnaires soient présentés. Le choix de la méthode retenue impliquant de ne sélectionner que des essais contenant les courbes de Kaplan-Meier conduit à exclure la prise en compte d'essais sur des comparateurs d'intérêts pour l'évaluation économique de la méta-analyse, notamment le pembrolizumab. Par ailleurs, le modèle à temps de vie accéléré ne semble pas approprié pour prendre en compte les données disponibles, notamment pour le nivolumab.*

d. **le nivolumab est absent de la méta-analyse et différencié des autres traitements dans l'estimation de l'effet du traitement sur la survie globale et la survie sans progression**

*Explication de la question : La méta-analyse repose sur une combinaison de plusieurs modélisations de survie pour l'essai CA 209-066 et une méta-analyse pour les autres essais, les données relatives au produit évalué ne sont pas utilisées de la même façon que les autres. Au final, les données concernant le nivolumab sont absentes de la méta-analyse. Les choix conduisant à l'exclusion du nivolumab de la méta-analyse doivent être davantage discutés au regard des alternatives méthodologiques envisageables. Il est attendu que les auteurs discutent davantage l'impact de l'effet temps à 3 mois pris en compte pour nivolumab et justifient que cet effet concerne uniquement cet anti-PD1.*

8) **Que donnent les résultats de survie sans progression et globale quand l'ensemble des essais Checkmate et Keynote 006 sont inclus dans le réseau ?**

9) **Pouvez-vous préciser dans quel délai les données de survie globale du nivolumab seront disponibles ?**

10) **Pouvez-vous discuter la qualité et la comparabilité aux autres traitements des données cliniques introduites dans le modèle concernant la survie globale du pembrolizumab et la survie sans progression du pembrolizumab et d'ipilimumab ?**

*Explication de la question : Les estimations de l'effet du traitement par pembrolizumab sur la survie globale et la survie sans progression, comme celle de l'effet du traitement d'ipilimumab sur la survie sans progression, n'ont pas été obtenues via la méta-analyse. Dans le poster de Dummer et al., les auteurs notent clairement que les données relatives à la dacarbazine ne sont pas directement comparables aux résultats obtenus à partir de l'analyse poolée des essais pour ipilimumab. Il est attendu que les auteurs discutent de la comparabilité de ces données à celles utilisées dans l'analyse économique pour les autres traitements retenus.*

11) **Pouvez-vous discuter le choix du modèle de survie dans le cadre de la méta-analyse en réseau, notamment sur les éléments suivants :**

a. le modèle de survie choisi pour ajuster et extrapoler la survie sans progression de la dacarbazine

*Explication de la question : Graphiquement, il semble qu'une distribution de Weibull conduise à une sous-estimation de la survie sans progression au regard des courbes de Kaplan-Meier des essais incluant un bras dacarbazine. Il est attendu que les auteurs discutent davantage les conséquences sur les résultats de l'évaluation de choisir ce modèle paramétrique.*

- b. l'utilisation de la distribution de Weibull pour estimer les courbes de survie associées au nivolumab

*Explication de la question : Le rapport présentant la méta-analyse met en évidence que le choix du modèle utilisant la distribution de Weibull n'est pas adapté aux données observées dans les essais CA 209-066 et CA 209-067 pour le nivolumab et l'ipilimumab. Pour justifier le choix de la loi de Weibull, il est indiqué que la sélection du modèle paramétrique est déterminante pour le traitement de référence et qu'elle est moins importante pour les autres traitements. Il n'est cependant pas précisé si ce choix affecte les résultats du modèle.*

- c. le choix de la distribution exponentielle pour estimer les courbes de survie sans progression et de survie globale associée à ipilimumab et au pembrolizumab

*Explication de la question : le choix d'une distribution exponentielle n'est pas justifié et les autres alternatives envisageables ne sont pas discutées.*

- d. le choix d'utiliser des lois de distributions différentes selon les comparateurs considérés et les sources de données
- e. **la cohérence des données extrapolées avec les données épidémiologiques disponibles**

*Explication de la question : Il est attendu que les données introduites dans le modèle soient confrontées aux données de long terme (par ex. Schadendorf et al., JCO 2015).*

#### Evènements indésirables

- 12) Pouvez-vous confirmer et justifier qu'aucun arrêt de traitement lié à la survenue d'événements indésirables n'est pris en compte dans le modèle ?

#### **13) Pouvez-vous expliquer les choix suivants concernant la prise en compte des événements indésirables ?**

- a. le non recours aux données de la méta-analyse ;
- b. la non prise en compte des événements indésirables de l'essai de phase III CA209-067 pour le nivolumab
- c. la non prise en compte des événements suivants dont le seuil est supérieur à 1% d'après les données de l'annexe E : le taux de fatigue/léthargie de grade 3-4 (1,3% pour le nivolumab (essai CA209-067)), les troubles gastro-intestinaux, la fièvre tous grades confondus (seuil de 7,3% pour le nivolumab), le taux d'hépatite associé au nivolumab (2,1% dans l'essai CA209-066), les taux de neuropathie de 1,5% pour le nivolumab et de 1% pour la dacarbazine (essai CA209-066) ;

*Explication de la question : Considérant les choix effectués, il est attendu une justification que ces derniers ne sont pas à l'avantage du produit évalué (sous-estimation des coûts liés aux produits et surestimation des utilités).*

- 14) Pouvez-vous expliquer les points suivants :

- a. D'où vient le taux de 1,1% d'anémie simulé dans le modèle pour le pembrolizumab ? Il n'a pas pu être retrouvé dans la publication citée et le pourcentage n'est pas indiqué dans l'annexe E page 291.
- b. Les événements indésirables de type infection, myalgie et baisse du taux sanguin de corticostimuline sont-ils intégrés dans le modèle ? Ces événements indésirables ne sont pas mentionnés dans le rapport technique et n'ont pas pu être retrouvés dans les sources. Or,

ces événements indésirables sont intégrés dans le modèle Excel avec un coût d'hospitalisation (issues de l'étude MELISSA).

- c. Il y a des différences observées entre les données de l'annexe E et celles intégrées dans le modèle Excel (le taux de réaction cutanée (taux de 2,9% dans l'annexe E versus 1,9% dans le modèle Excel), le taux de colites (2,5% dans l'annexe E vs 1,8% dans le modèle Excel)). Quelles sont les valeurs à prendre en compte ?

---

#### Estimation des résultats de santé

##### **15) Pouvez-vous préciser quelles étaient les données de qualité de vie recueillies dans l'essai CA 209-066, préciser la fréquence du recueil et la méthode de transformation ?**

*Explication de la question : Dans le rapport soumis à la Commission de la transparence sur le recueil des données de qualité de vie il est indiqué que le questionnaire proposé était un questionnaire spécifique au cancer EORTC-QLQ-C30 (European Organization for research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30) proposé à l'inclusion et à la semaine 25. Il est attendu que les auteurs indiquent clairement quelles étaient les données disponibles, à quel moment elles ont été recueillies et comment elles ont été transformées en score EQ5D (algorithme issu de la littérature ou transformation ad hoc).*

##### **16) Pouvez-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.*

##### **17) Pouvez-vous définir et préciser ce qui est appelé « utilité de base » dans l'évaluation économique ?**

##### **18) Le passage des données issues du modèle statistique (tableau 17 p41) aux données intégrées dans l'évaluation économique n'est pas clair, pourriez-vous éclaircir les points suivants :**

- a. **l'estimation de l'utilité associée aux scores des états de santé à partir du modèle statistique**

*Explication de la question : l'utilité de base issue du modèle statistique est de 0,675, dans le rapport technique trois scores sont reportés : utilité pré-progression 0,802, post progression 0,728 et une utilité de 0,72 à l'entrée du modèle. Il est attendu que les auteurs précisent exactement quelles données sont intégrées à l'évaluation économique et comment ont-elles été obtenues.*

- b. **la désutilité associée à la dacarbazine dans le modèle statistique**

*Explication de la question : Le modèle statistique intègre une désutilité liée au traitement par dacarbazine. Pouvez-vous confirmer que le modèle statistique est bien appliqué à l'identique à tous les traitements, y compris la dacarbazine, sans appliquer de variable conditionnée au traitement ?*

- c. **les données effectivement appliquées compte tenu des différences observées entre les données reportées dans le rapport technique et dans le modèle Excel (ex. état pré-progression 0,802 dans le rapport technique vs 0,823 dans le modèle Excel ; désutilité pré-décès 0,022 dans le rapport technique vs 0,024 dans le modèle Excel).**

- d. **les variables et les intervalles de confiances testés dans les analyses de sensibilité relatives aux scores d'utilité**

*Explication de la question : Dans le modèle statistique des intervalles de confiance sont présentés pour chaque variable. Il est attendu une explication du passage des données issues du modèle statistique aux bornes testées dans les analyses de sensibilité. Si ces dernières sont issues d'autres sources, cela doit être précisé.*

**19) Pouvez-vous préciser les choix effectués pour documenter les désutilités associées aux différents événements indésirables à partir de l'étude de Beusterien (2011) et indiquer si les erreurs types sont bien prises en compte dans l'évaluation économique ?**

*Explication de la question : Il est attendu que les auteurs donnent des explications permettant de comprendre quelles sont les données de l'étude de Beusterien et al. 2011 qui sont retenues et pourquoi. Il semble en effet que les données utilisées proviennent, selon l'événement considéré, de la population totale de l'étude de Beusterien ou de la population spécifique du Royaume-Uni. Par ailleurs, le rapport technique ne rapporte pas l'erreur type associée aux différentes estimations moyennes intégrées dans le modèle.*

20) Pouvez-vous préciser, dans un tableau par exemple, la désutilité associée aux événements indésirables selon les comparateurs retenus ainsi que l'utilité totale par état de santé pré et post progression par traitement ?

---

Estimation des coûts

**21) Pouvez-vous préciser la source utilisée pour documenter le prix du pembrolizumab ?**

22) Pouvez-vous préciser les valeurs prises en compte dans le modèle pour les paramètres suivants :

- a. surface corporelle

*Explication de la question : une surface corporelle de 1,82m<sup>2</sup> est rapportée dans le rapport technique, alors qu'elle est de 1,86m<sup>2</sup> dans le modèle Excel*

- b. dose de dacarbazine par m<sup>2</sup>

*Explication de la question : une dose de dacarbazine de 850mg/m<sup>2</sup> est rapportée dans le rapport technique, alors qu'elle est de 1000mg/m<sup>2</sup> dans le modèle Excel*

- c. prix de TEMODAL<sup>®</sup>

*Explication de la question : D'après le rapport de présentation, le coût unitaire d'acquisition du TEMODAL<sup>®</sup> est de 92,60€ TTC, comprenant la marge de rétrocession. Sauf erreur de compréhension de la méthode de calcul, le coût unitaire est égal à 88,20€ + 22€ soit 110,2€. Pouvez-vous confirmer ce prix ? Par ailleurs, à la dose de 200mg/m<sup>2</sup> par jour pendant 5 jours, la dose administrée est donc de 1860mg pour 5 jours de traitement. Dans le modèle Excel, dans la case « Vials required », le nombre de 18,6 comprimés devrait donc être retrouvé et non celui de 372. Il est attendu que le nombre rapporté dans le modèle Excel soit expliqué.*

23) Pouvez-vous justifier les choix suivants au regard de la perspective collective adoptée ?

- a. aucun coût de dépassement d'honoraires ne semble pris en compte dans le modèle
- b. seule la part remboursée des coûts de transport des patients en ALD semble prise en compte. Aucune justification n'est apportée concernant le reste à charge des patients.**

*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*

**24) Concernant l'estimation des coûts liés aux événements indésirables et au regard des réponses apportées aux questions 13 et 14, pouvez-vous confirmer que la méthode d'estimation des coûts ne sous-estime pas les coûts associés aux événements indésirables et qu'elle n'est pas favorable au produit évalué ?**

25) Pouvez-vous expliquer la différence entre le tableau de la page 307 « Monthly costs for the treatment follow-up » de l'annexe G et le tableau 23 page 47 du rapport technique et justifier le choix retenu dans le modèle ?

26) Pouvez-vous préciser si en analyse de référence le coût post-progression comprend d'autres coûts de suivi que ceux relatifs aux coûts des soins palliatifs ? Le cas échéant, veuillez préciser la part liée aux coûts de suivi et la part liée aux coûts des soins palliatifs sur les 1 719,06€ ?

27) Les coûts des soins palliatifs :

- a. Pourriez-vous justifier le choix de considérer que l'ensemble des patients en post-progression soit pris en charge en soins palliatifs dans le cadre d'une hospitalisation complète ?

*Explication de la question : Vous faites l'hypothèse, après avis d'un expert, que les patients sans traitement et en post progression sont en soins palliatifs. Il est attendu que la méthode de recueil de l'avis d'expert (mode d'exercice, déclaration de conflit d'intérêt; méthode de recueil et analyse des réponses) soit précisée pour justifier le choix retenu dans la mesure où il peut favoriser le produit évalué puisque les patients atteignent l'état post-progression sans traitement plus rapidement qu'avec le nivolumab.*

- b. dans l'étude MELISSA, le choix de prendre les coûts estimés à partir de la méthode « adjusted ENCC » a été fait pour les coûts d'administration. Cependant, pour le coût des soins palliatifs, vous prenez le résultat de la méthode « ENCC ». Pourquoi avez-vous fait ce choix ? La même méthode aurait dû être appliquée. Sauf argument contraire il est attendu que les résultats tiennent compte de cette modification.

- c. Ces coûts prennent-ils en compte le coût du transport nécessaire à l'hospitalisation complète du patient ?

28) Pouvez-vous préciser les indices de prix à la consommation utilisés pour revaloriser les coûts en euros 2015?

---

#### Résultats et analyses de sensibilité

**29) Dans l'analyse de référence initialement soumise, comment interprétez-vous la différence de QALY obtenus avec le nivolumab (2,961) versus le pembrolizumab (1,662) ?**

*Explication de la question : Ces deux traitements ayant un mécanisme d'action identique et des résultats d'efficacité attendus relativement proches, une différence importante dans l'estimation des QALY pose question.*

#### Analyse de sensibilité déterministe

30) Pouvez-vous préciser et justifier le choix des bornes testées pour les différents paramètres étudiés ?

31) Pouvez-vous expliquer les paramètres testés relatifs à l'utilité et aux sources de données utilisées pour les documenter ?

*Explication de la question : Les estimations des scores d'utilité ont un impact important sur les résultats du modèle. Or, le rapport technique ne présente pas et ne détaille pas ce qui est testé précisément. Il est attendu que les paramètres « Pre-progression utility response », « Mean baseline utility 1L. », « Pre-progression utility PD », « Post-progression utility PD » et la façon dont les bornes de variation sont construites soient explicités. Il semble que la réponse au traitement est prise en compte dans les analyses de sensibilité déterministe. Le cas échéant, ce choix doit être discuté et la façon dont les utilités ont été estimées selon la réponse doit être explicitée.*

**32) Pouvez-vous fournir les résultats des analyses de sensibilité déterministes pour l'ensemble des comparateurs retenus en analyse de référence ?**

#### Analyse de sensibilité probabiliste

33) Pouvez-vous fournir un tableau récapitulatif plus explicite concernant les choix retenus dans les analyses de sensibilité probabilistes ?

*Explication de la question : Le tableau 27 sur les analyses de sensibilité probabilistes est difficilement compréhensible en l'état. Pouvez-vous fournir (en français) sous la forme d'un tableau l'ensemble des para-*



mètres qui sont testés, comprenant les lois de distribution testées ainsi que pour chaque paramètre, les indicateurs statistiques de la distribution choisie permettant d'apprécier la pertinence de ce choix au regard de l'incertitude existante sur les valeurs possibles du paramètre (p.ex. médiane, moyenne et écart-type) ainsi que la source utilisée.

- 34) Pouvez-vous intégrer le RDCR (en plus des coûts, LY et QALY) dans la nouvelle version du le tableau 28 que vous présentez page 57 du rapport technique?

#### Analyses en scénario

- 35) Pouvez-vous préciser comment a été construit le scénario 29 intégrant un traitement post-progression ?

*Explication de la question : Aucune donnée concernant les traitements de 2ème ligne n'est fournie dans les études référencées (Melbase et CA 209-066).*

- 36) D'une façon générale, les résultats des différents scénarios sont très peu commentés. A minima, il est attendu que les scénarios impactant le plus les résultats soient interprétés (par exemple, le scénario 4 dans le rapport initial aurait dû être interprété et commenté).**

- 37) Pouvez-vous tester en analyse en scénario :

- a. ne différenciant pas l'intégration des données relatives à pembrolizumab et nivolumab (les explications et les réponses aux questions 7c, 7d et 8 peuvent être utilisées pour construire ce (ces) scénario(s))
- b. la seule variation du prix de pembrolizumab avec les mêmes hypothèses que celles appliquées au prix de nivolumab testée dans les scénarios 23 à 25
- c. l'absence d'une désutilité liée aux événements indésirables
- d. le recours à d'autres sources pour documenter les scores d'utilités associées aux états de santé (ex : Beusterien et al., Hatswell et al.).
- e. un horizon temporel très court afin d'évaluer la part des résultats liées aux extrapolations (à 2 ans et 5 ans par exemple).

**II. Questions techniques spécifiques à l'étude présentée initialement (répondre uniquement si le choix de recourir aux données de l'essai CA 209-003 est maintenu).**

Si l'approche proposée initialement, fondée sur l'intégration des données de l'essai CA 209-003 dans le modèle, est maintenue, il est attendu une réponse aux questions techniques ci-dessous **en plus** des réponses aux questions générales.

#### Données cliniques :

- 1) **Pouvez-vous confirmer avoir pris les données suivantes pour estimer les courbes de survie associées au nivolumab en analyse de référence et justifier ces choix notamment en termes de cohérence des sources utilisées ?**
  - Avant 180 jours : Données brutes du bras nivolumab de l'essai CA209-066,
  - Après 180 jours : Modélisation par une loi exponentielle des données de l'essai de phase I CA 209-003 stratifiée sur la réponse au traitement estimée par la méta-analyse (essais 209-066 et 067)
- 2) **Pouvez-vous justifier que les choix retenus dans cette analyse qui génèrent une prise en compte de données hétérogènes et l'utilisation de sources distinctes selon les traitements comparés pour documenter la survie globale et la survie sans progression est plus robuste que les options alternatives proposées ?**

*Explication de la question : Les sources de données utilisées pour estimer la proportion de patients traités par le nivolumab dans les différents états sont très hétérogènes. Des données issues du bras nivolumab seul de l'essai de phase III vs dacarbazine pour les 6 premiers mois sont associées à des données obtenues à partir d'une modélisation de données de phase I stratifiées à partir de données issues d'une méta-analyse*



*combinant deux essais de phase III. L'essai de phase I n'est pas comparatif et porte sur une population non comparable à celles des essais inclus dans la méta-analyse.*

Intégration de la réponse aux traitements dans le modèle :

- 3) Pouvez-vous apporter des précisions sur les points suivants concernant la prise en compte de la réponse au traitement ?

**a. le choix de prendre en compte la réponse au traitement uniquement pour nivolumab**

*Explication de la question : Le choix de prendre en compte l'impact de la réponse au traitement seulement sur la survie associée au nivolumab génère une différence dans l'intégration des données relatives aux traitements comparés. Or, aucun argument clinique n'est avancé pour justifier que l'ajustement sur la réponse est plus pertinent pour nivolumab que pour ces comparateurs.*

**b. le point de repère à 180 jours**

*Explication de la question : Il est attendu que la pertinence d'appliquer un Landmark et le choix des 180 jours soient davantage justifiés. Les critères permettant de sélectionner le repère de 6 mois par inspection visuelle des courbes ne sont pas clairement définis. L'argument selon lequel la méthode Landmark évite un biais temporel n'est pas suffisamment explicité. Le lien entre les références citées et l'évaluation proposée n'est pas clair. La façon dont ces dernières peuvent être mobilisées pour soutenir les choix méthodologiques retenus devrait être clarifiée.*

**c. le choix du modèle de survie dans l'analyse sans ajustement sur la réponse**

*Explication de la question : Les distributions log logistique et log normale présentaient un meilleur ajustement au regard des critères BIC et AIC. Les auteurs indiquent avoir choisi une distribution Weibull pour éviter une surestimation de la survie à long terme. Il est attendu que cet argument soit étayé au vue des données qui montrent que ce choix est en faveur du produit évalué.*

Analyses en scénarios

- 4) **Pouvez-vous expliquer les résultats obtenus avec le scénario 4 qui extrapole les données de survie avec ajustement paramétrique avec l'étude de phase III CA209-066 ?**

*Explication de la question : L'extrapolation des données de survie avec ajustement paramétrique avec l'étude de phase III CA209-066 a un impact très important sur le résultat puisque le nivolumab sort de la frontière d'efficacité. Les auteurs l'expliquent par la perte en QALY (2,961 dans l'analyse de référence versus 1,080 dans le scénario) liée aux données non matures de l'étude de phase III. Cependant, ce scénario n'est pas suffisamment expliqué pour comprendre cette perte en QALY en sachant que 73% des patients sont encore en vie à 12 mois de suivi.*

## Bibliographie

- Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. (2004). Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *Journal of Clinical Oncology*, 22(6), 1118-1125.
- Barzey, V., Asukai, Y., Gueron, B., Holmberg, C., & Kotapati, S. (2014). Cost-effectiveness of ipilimumab in previously untreated patients for advanced melanoma in Sweden. [Conference Abstract]. *Value in Health*, 17(7), A642-A643. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2014.08.2322>
- Beusterien, K. M., Szabo, S. M., Kotapati, S., et al. (2009). Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *British Journal of Cancer*, 101(3), 387.
- Binder-Foucard F et al. (2013) Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. In VS, Francim, CépiDc-Inserm, HCL, INCa.
- Bristol-Myers Squibb (2014). Data on file for study CA209-003; DBL 15 Sept 2014.
- Bristol-Myers Squibb (2014). Final Clinical Study Report (OS) prior to cross-over for Study CA209-066, dated 20 Oct 2014; DBL 5 Aug 2014.
- Bristol-Myers Squibb (2015). First-Line Systematic Review & Network Meta-Analysis Reports, data on file, BMS CA209-221.
- Bristol-Myers-Squibb (2014). "Phase 3 First-Line Melanoma Study of Nivolumab, an Investigational PD-1 Checkpoint Inhibitor, Demonstrates Superior Overall Survival Compared to Dacarbazine; Study Stopped Early". June 24, 2014. Disponible sur: <http://news.bms.com/press-release/phase-3-first-line-melanoma-studynivolumab-investigational-pd-1-checkpoint-inhibitor>
- Bristol-Myers Squibb (2015), données internes: parts de marché des traitements du mélanome métastatique, janvier 2015. Source: données GERS
- Bristol-Myers-Squibb (2014), Final clinical study report for study MDX-1106 (CA209004), dated 5 Dec. 2014
- Bristol-Myers Squibb (2015). Study CA209066 2-year Ad hoc Report, dated 25 Sep 2015; DBL 15 Jul 2015.
- CépiDc-Inserm. Base nationale des causes médicales de décès. <http://www.cepidc.inserm.fr/>
- Chevalier J & de Pourville G. (2013). Valuing EQ-5D using time trade-off in France. *The European Journal of Health Economics*, 14(1), 57-66.
- Ciani O, Hoyle M, Pavey T, Cooper C, Garside R, Rudin C, Taylor R: Complete Cytogenetic Response and Major Molecular Response as Surrogate Outcomes for Overall Survival in First-Line Treatment of Chronic Myelogenous Leukemia: A Case Study for Technology Appraisal on the Basis of Surrogate Outcomes Evidence. *Value in Health* 2013 ;16 : 1081 – 1090
- Dias S, Welton NJ, SAJ, AAE. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. 2011.
- Dummer R, Schadendorf D, Asciert PA, Larkin J, Lebbe C, Hauschild A. Overall Survival of Chemotherapy-naïve patients with Advanced Melanoma Treatment with Ipilimumab 3 mg/kg in Clinical Trials. Presented at the Melanoma Bridge Congress, Naples, Italy, 5-8 December 2013.
- Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12:9.
- Hatswell, A. J., Pennington, B., Pericleous, L., Rowen, D., Lebmeier, M., & Lee, D. (2014). Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. *Health and quality of life outcomes*, 12(1), 140.
- Haute Autorité de santé - avis Muphoran® (fotémustine). Avis de la Commission de la Transparence du 9 juillet 2014.
- 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)
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al (2010). Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*, 363: 711-723
- Hogg D, Osenenko K, Szabo SM, et al. Standard gamble utilities for advanced melanoma health states elicited from the Canadian general public. *Melanoma 2010 Congress*. Sydney, Australia. 4– 7 Nov ember 2010. Abstract 228.

INCa (2014). *Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : faits marquants et synthèse d'activité 2013*. Collection Bilans d'activité et d'évaluation.

INCa, SFD. Recommandations Professionnelles. Mélanome cutané métastatique - Rapport intégral. Collection Avis & Recommandations. Septembre 2013.

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

Korn EL et al. (2008) *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*. *Journal of Clinical Oncology*. 26(4):527–534.

Korn EL, Liu PY, Lee SJ 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):527–534.

Larkin J et al. (2015) *Combined Nivolumab and Ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma*. *New England Journal of Medicine*. 373(1):23-34.

Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. (2015). Five-Year Survival Rates for Treatment-Naive Patients With Advanced melanoma Who Received Ipilimumab Plus Dacarbazine in a Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, JCO-2014.

Mc Arthur G, Chapman P, Robert C et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600Kmutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet* 2014; 15(3); 323-32.

Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. (2000). Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, Jan 2000, 18(1),158-166.

NICE technology appraisal guidance 251: Dasatinib, nilotinib and standarddose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia (part review of technology appraisal guidance 70), avril 2012

Pavey T, Hoyle M, Ciani O, Crathorne L, Jones-Hughes T, Cooper C, Osipenko L, Venkatachalam M, Rudin C, Ukoumunne O, Garside R, Anderson R. Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia: systematic reviews and economic analyses. *Health Technol Assess*. 2012;16(42):iii-iv, 1-277

Porter J, Lee D, Hertel N, et al. Patient reported utilities in first-line advanced or metastatic melanoma: Analysis of trial CA 184-024. *Value in Health* 17 A569 (2014) Published online ahead of print 2014. Available at: .

Robert C et al. (2015) Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *New England Journal of Medicine*. 372(4):320-330.

Robert C, Schachter J, Long GV, et al. (2015b). Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*.

Schadendorf D et al. (2015) 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*. 33(17):1889-94.

Schadendorf D, Hodi F.S., Robert C., Weber J.S., Margolin K., Hamid O., Patt d., Chen, T., Berman D.M., Wolchok J.D. 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 10.1200/JCO.

## Abréviations

ALD.....affection de longue durée  
AMM..... autorisation de mise sur le marché  
ANSM....Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
ASD... Analyses de sensibilité déterministes.  
ASMR.... amélioration du service médical rendu  
ATU.....autorisation temporaire d'utilisation  
BMS.....Bristol-Myers Squibb  
CEESP.. Commission évaluation économique et de santé publique  
CEPS .... Comité économique des produits de santé  
EI.... .. Evénements indésirables  
ENCC.... échelle nationale des coûts complets  
HAS..... Haute Autorité de santé  
INCa.....Institut national du cancer  
OS.....survie globale (*overall survival*)  
PD-1.....*Programmed Death-1*  
PFHT.....prix fabricant hors taxes  
PFS.....survie sans progression (*progression free survival*)  
PMSI ..... programme médicalisé des systèmes d'information  
PPTTC .. prix public toutes taxes comprises  
QALY .... *quality adjusted life year*  
RCP ..... résumé des caractéristiques du produit  
RDCR.... ratio différentiel coût-résultat  
SFD.....Société française de dermatologie  
SG..... Survie Globale  
SSP... Survie sans progression  
TTC.....toutes taxes comprises



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)