



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Cotellic<sup>®</sup> (cobimetinib) en association à  
Zelboraf<sup>®</sup> (vemurafenib)

ROCHE S.A.S

**Date de validation par la CEESP : 14 juin 2016**

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



# Sommaire

Liste des abréviations .....	7
<b>1. Avis de la CEESP .....</b>	<b>8</b>
1.1 Objectif et contexte de l'étude .....	8
1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS .....	8
1.2.1 Analyse coût-efficacité .....	8
1.2.2 Analyse d'impact budgétaire .....	8
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficacité .....	8
1.4 Données complémentaires .....	10
<b>2. Synthèse de l'analyse critique .....</b>	<b>11</b>
<b>3. Annexe 1 – Contexte de la demande.....</b>	<b>12</b>
3.1 Objet de la demande .....	12
3.2 Produit et indication concernés par la demande .....	12
3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché .....	14
3.4 Historique du remboursement .....	14
3.5 Documents support de l'analyse critique .....	15
<b>4. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique .....</b>	<b>16</b>
4.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée .....	16
4.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique .....	16
4.2.1 Analyse économique et choix du critère de résultat .....	16
4.2.2 Perspective .....	16
4.2.3 Horizon temporel et actualisation .....	16
4.2.4 Population d'analyse .....	17
4.2.5 Stratégies comparées .....	18
4.3 Modélisation.....	19
4.3.1 Population simulée .....	19
4.3.2 Structure du modèle .....	20
4.3.3 Estimation de la proportion de patients dans les états du modèle .....	24
4.3.4 Estimation des probabilités de survenue d'événements indésirables .....	46
4.4 Mesure et valorisation des états de santé .....	47
4.4.1 Evaluation des résultats de santé .....	47
4.4.2 Présentation des résultats .....	50
4.5 Mesure et valorisation des coûts .....	51
4.5.1 Evaluation des coûts .....	51
4.5.2 Résultats de l'analyse de coût .....	55
4.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité .....	56
4.6.1 Résultats de l'étude médico-économique .....	56
4.6.2 Prise en compte de l'incertitude et analyses de sensibilité .....	58
4.6.3 Analyse des limites et de la validité de l'étude .....	64
<b>5. Annexe 3 - Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire.....</b>	<b>68</b>
5.1 Objectif de l'analyse proposée .....	68
5.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire.....	68
5.2.1 Perspective et horizon temporel.....	68
5.2.2 Population cible.....	68
5.2.3 Compareurs .....	70
5.2.4 Hypothèses retenues et état des connaissances en termes d'effets de santé .....	70
5.2.5 Scénarios comparés et population rejointe .....	71

5.3	Mesure et valorisation des coûts.....	73
5.4	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....	75
5.5	Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire .....	77
<b>6.</b>	<b>Annexe 4 - Grille d'évaluation ISPOR de la méta-analyse en réseau.....</b>	<b>79</b>
<b>7.</b>	<b>Annexe 5 – Echange avec l'industriel.....</b>	<b>81</b>
	Bibliographie.....	97

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Tableau de synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique .....	11
Tableau 2 : Interventions exclues de l'analyse et justifications .....	19
Tableau 3. Essais inclus dans les réseaux de la méta-analyse (scénario 5).....	28
Tableau 4. Disponibilité des graphes diagnostic sur la vérification des hypothèses des modèles PH et AFT .....	31
Tableau 5. Estimations de l'effet traitement de cobimetinib-vemurafenib (noté VM.Cobi) vs les autres traitements sur la survie sans progression.....	34
Tableau 6. Estimations des effets des traitements vs DTIC sur la survie sans progression .....	34
Tableau 7. Estimations de l'effet traitement de l'association cobimetinib-vemurafenib (noté VM.Cobi) vs les autres traitements sur la survie sans progression .....	37
Tableau 8. Estimations des effets des traitements vs DTIC sur la survie globale .....	37
Tableau 9. HR vs DTIC pour la survie globale dans les deux méta-analyses .....	41
Tableau 10. HR vs DTIC pour la survie sans progression dans les deux méta-analyses .....	41
Tableau 11. Rapport de risques instantannées (HR) appliqués aux courbes Cobimetinib-vemurafenib pour construire les courbes de survies des comparateurs.....	42
Tableau 12. Rapport de risques instantannées (HR) appliqués aux courbes DTIC pour construire les courbes de survies des comparateurs.....	42
Tableau 13. Répartition des patients dans les 3 états du modèle à différents temps et pour chaque stratégie en fonction du traitement de référence .....	45
Tableau 14. Source de données et mode de calcul de la probabilité d'EI dans le modèle .....	46
Tableau 15. Scores d'utilité appliqués dans le modèle .....	48
Tableau 16. Score d'utilité par traitement en fonction des taux de réponse pour chaque traitement et des scores d'utilité de Beusterien et al. 2009.....	50
Tableau 17. Résultats en termes de valorisation des états de santé (mesure d'effet :HR vs cobimetinib) .....	50
Tableau 18. Nombre de QALY dans l'état post -progression rapporté au nombre total de QALY (en pourcentage) en fonction du modèle d'estimation des effets traitements.....	51
Tableau 19. Postes de coûts liés aux traitements et sources utilisées .....	52
Tableau 20 : Postes de coûts liés au suivi et sources utilisées .....	53
Tableau 21. Valorisation mensuelle des coûts de suivi .....	53
Tableau 22. Coûts liés aux EIs intégrés dans le modèle .....	54
Tableau 23. Résultats sur les coûts (HR vs cobimetinib).....	55
Tableau 24. Résultats de l'analyse de référence en termes de QALY gagnés sur 15 ans .....	56
Tableau 25. Résultats de l'analyse de référence en termes d'années de vie gagnées sur 15 ans.....	57
Tableau 26. Variation des paramètres de survie de l'analyse en scénario.....	61
Tableau 27. Résultats de l'analyse sans immunothérapie .....	63
Tableau 28. Comparaison des coûts de prises en charge des EIs de grade 3/4 dans le modèle et dans l'étude de Wehler et al. 2015.....	65
Tableau 28. Population cible par année .....	69
Tableau 29. Scenarios considérés par les auteurs dans l'AIB.....	71
Tableau 30. Répartition des parts de marché présentées par les auteurs selon les scenarios .....	72
Tableau 31. Exemple fictif de projection de parts de marché avec et sans la commercialisation de Cotellic.....	73
Tableau 32. Coût complet des traitements pris en compte dans la modélisation d'impact budgétaire - SANS gaspillage .....	74
Tableau 33. Coût complet des traitements pris en compte dans la modélisation d'impact budgétaire - AVEC gaspillage .....	74
Tableau 34. Résultats du scénario de référence.....	76

Tableau 35. Coûts totaux des effets indésirables utilisés dans le modèle Excel .....	82
Tableau 36. Estimations de la méta-analyse des effets relatifs de cobimetinib-vemurafenib vs autres traitements .....	85
Tableau 37. Exemple de présentation des résultats .....	85
Tableau 38. Exemple de présentation des coûts .....	90
Tableau 39. Exemple de données d'entrée de parts de marché dans le monde avant la nouvelle intervention .....	96
Tableau 40. Exemple de données d'entrée de parts de marché dans le monde après la nouvelle intervention .....	96

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. Structure du modèle .....	20
Figure 2. Réseau de la méta-analyse pour la survie sans progression .....	33
Figure 3. Estimations des effets relatifs de survie sans progression de cobimetinib-vemurafenib vs autres traitements en termes de 1/AFT (à gauche) ou HR (à droite) .....	33
Figure 4. Réseau de la méta-analyse pour la survie globale .....	36
Figure 5. Estimations de l'effet relatif de survie globale de cobimetinib-vemurafenib vs autres traitements en termes de 1/AFT (à gauche) ou HR (à droite) .....	36
Figure 6. Frontière d'efficience de l'analyse de référence (en QALY gagnés) .....	56
Figure 7. Frontière d'efficience de l'analyse de référence (en années de vie gagnées).....	57
Figure 8. Courbe d'acceptabilité multi-options .....	60
Figure 9. Frontière d'efficience de l'analyse sans immunothérapie .....	64
Figure 10. Courbes d'acceptabilité multi-options .....	67

## Liste des abréviations

AFT : *Accelerated Failure Time*

AIB : Analyse d'impact budgétaire

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ASMR : Amélioration du service médical rendu

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

CCAM : Classification commune des actes médicaux

CEAC : *Cost effectiveness acceptability curve*

CEESP : Commission évaluation économique et de santé publique

CEPS : Comité économique des produits de santé

CT : Commission de la transparence

EI : Evénement indésirable

EMA : *European medicines agency*

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

EQ-5D : *EuroQol five-dimensionnal*

GHM : Groupe homogène de malades

HAS : Haute Autorité de Santé

HR : *Hazard Ratio*

HT : Hors taxe

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

MIB : Modèle d'Impact Budgétaire

PFHT : Prix Fabricant Hors Taxes

PH : *Proportional Hazard*

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

PPTTC : Prix public toutes taxes comprises

QALY : *Quality Adjusted Life Year*

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RDCR : Ratio différentiel coût-résultat

SEESP : Service d'évaluation économique et de santé publique

SMR : Service médical rendu

TTC : Toutes taxes comprises

# 1. Avis de la CEESP

## 1.1 Objectif et contexte de l'étude

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

Le cobimetinib est indiqué en association avec le vemurafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

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

Dans cette indication, l'industriel revendique un SMR important et une ASMR III dans la prise en charge.

Le chiffre d'affaires prévisionnel TTC a été estimé à [REDACTED] euros TTC pour la 2<sup>ième</sup> année de commercialisation.

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

### 1.2.1 Analyse coût-efficacité

Dans la population des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) porteur de la mutation BRAF, la méthode sur laquelle repose l'évaluation médico-économique du cobimetinib associé au vemurafenib est acceptable bien qu'elle soulève des réserves importantes.

Ces réserves portent sur :

- le choix du traitement de référence pour l'estimation des courbes de survie du modèle ;
- la valorisation de l'utilité dans l'état pré-progression et notamment le choix d'une absence de prise en compte de désutilités en fonction du profil de tolérance des comparateurs ;
- l'extrapolation des données de survie ;
- la présentation des résultats.

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

### 1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

Compte tenu des scénarios proposés qui ne permettent pas d'évaluer l'impact seul de la commercialisation de cobimetinib sur les dépenses de l'Assurance Maladie, de l'incertitude sur les données utilisées pour estimer les durées de traitements (non fondées sur les données de l'analyse de référence de l'étude coût-efficacité), et des hypothèses de projection des parts de marché peu vraisemblables, les résultats ne sont pas interprétables.

## 1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

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

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

les associations à venir des immunothérapies et des thérapies ciblées. Dans ce contexte, le manque de données cliniques et de données de coût sur les comparateurs pose des difficultés pour évaluer l'efficacité de chaque produit dans la stratégie thérapeutique.

Plusieurs produits innovants (anti-PD1 et associations de thérapies ciblées) sont en cours d'évaluation médico-économique dans cette indication. Ces évaluations étant difficilement comparables (notamment en ce qui concerne la population d'analyse, la méthode d'estimation des courbes de survie, les résultats de santé et de coûts), **la CEESP souligne la nécessité d'entreprendre dans un délai court une évaluation globale de l'efficacité afin de positionner les produits les uns par rapport aux autres dans la prise en charge**, y compris les produits n'ayant pas fait l'objet d'une analyse d'efficacité en raison d'une introduction sur le marché antérieure à l'application du décret 2012-1116. La seule évaluation de ce type aujourd'hui disponible est celle réalisée par l'agence norvégienne d'évaluation des technologies de santé et publiée en novembre 2015<sup>1</sup>.

Par ailleurs, compte tenu de l'arrivée séquentielle et rapprochée des nouveaux traitements indiqués dans le mélanome avancé, **la CEESP souhaite insister sur l'insuffisance des données de survie**, en termes tant de recul clinique que de comparateurs, ce qui a pour conséquence **de générer une incertitude élevée sur les résultats des modèles d'efficacité rapportés pour ces nouvelles thérapies**.

► **Conclusion relative à l'évaluation soumise pour les patients ayant un mélanome avancé avec une mutation BRAF pris en charge en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement**

Dans l'analyse de référence, avec un horizon temporel de 15 ans et au prix revendiqué par l'industriel de ████████ € PPTTC pour cobimetinib seul, **l'association cobimetinib-vemurafenib est dominée par nivolumab**. Seules deux stratégies sont sur la frontière d'efficacité : la chimiothérapie dacarbazine (DTIC) et nivolumab.

Ce résultat n'est pas modifié en analyses de sensibilité déterministes, y compris lorsque sont testées des baisses de prix conséquentes du produit : une baisse de prix de 50% de cobimetinib et une baisse de prix de l'association cobimetinib-vemurafenib telle qu'elle soit au prix actuel de vemurafenib.

Les seuls scénarios pour lesquels cobimetinib-vemurafenib est sur la frontière d'efficacité sont ceux faisant varier les modèles d'estimation de la survie. Dans le scénario favorable au produit, utilisant les effets traitements relatifs estimés par un modèle de survie à temps accéléré plutôt qu'un modèle à risques proportionnels, le RDCR de cobimetinib-vemurafenib est de 1 096 837€/QALY gagné par rapport à nivolumab (soit un différentiel de coût de 195 237€ pour un différentiel de QALY de 0,178).

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que cobimetinib-vemurafenib, et plus largement les thérapies ciblées (anti-BRAF en monothérapie ou associé à un anti-MEK), ne maximisent jamais le bénéfice net sur toute l'étendue des dispositions à payer présentées par l'industriel (jusqu'à 1 million d'euros par QALY). Jusqu'à une disposition à payer de 40 000€ par QALY, la chimiothérapie maximise le bénéfice net dans plus de 90% des cas. Au-delà de 80 000 € par QALY, les deux anti-PD1 maximisent le bénéfice net dans plus de 80% des cas. Ces résultats sont cohérents avec ceux des évaluations précédemment faites par la HAS sur d'autres nouveaux traitements dans le mélanome ainsi qu'avec ceux de l'évaluation réalisée par l'agence norvégienne<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Pike E, Torkilseng EB, Sæterdal I, Jimenez E, Odgaard-Jensen J, Harboe I, Klemp M. A health technology assessment of the new drugs for inoperable or metastatic malignant melanoma patients. Rapport fra Kunnskapssenteret nr. 22 – 2015

<http://www.kunnskapssenteret.no/en/publications/A+health+technology+assessment+of+the+new+drugs+for+inoperable+or+metastatic+malignant+melanoma+patients?vis=sammendrag>

A titre informatif, dans un contexte où certaines pratiques de prise en charge s'orienteraient vers un usage exclusif des thérapies ciblées chez les patients BRAF muté en 1<sup>ère</sup> ligne, la CEESP communique les résultats d'une analyse complémentaire excluant les anti-PD1. L'analyse aboutit alors à trois traitements sur la frontière d'efficacité : dacarbazine, dabrafenib avec un RDCR vs dacarbazine de 156 800€/QALY et cobimetinib-vemurafenib avec un RDCR vs dabrafenib est de 211 400€/QALY.

En conclusion, la CEESP tient à souligner le prix particulièrement élevé revendiqué pour le produit évalué : le prix de l'association cobimetinib-vemurafenib s'élève à ████████ € par mois, ce qui représente plus de XX % du coût total de la prise en charge sur un horizon temporel de 15 ans. A ce prix, et dans le cadre des hypothèses retenues pour l'analyse de référence, **l'association cobimetinib-vemurafenib est dominée par nivolumab, même au prix ATU élevé de nivolumab.**

Dans le cas d'un scénario favorable au produit en ce qui concerne les estimations des données de survie, l'association cobimetinib-vemurafenib peut être considérée comme coût-efficace par rapport à nivolumab uniquement si la collectivité est prête à payer une somme supérieure à un million d'euros pour obtenir une année de vie supplémentaire ajustée sur la qualité de vie. Toutefois, même à ce niveau de disposition à payer, le risque que cobimetinib-vemurafenib ne soit pas la stratégie qui maximise le bénéfice net est élevé (de l'ordre de 85%). Toujours dans ce scénario favorable au produit évalué, même en fixant le prix de cobimetinib à 0€, c'est-à-dire en considérant que le prix de l'association est égal au prix actuel de vemurafenib seul, le RDCR de l'association cobimetinib-vemurafenib vs nivolumab reste extrêmement élevé, aux alentours de 450 000€ par QALY.

Chez les patients adultes avec un statut mutationnel BRAF muté en 1<sup>ère</sup> ligne du mélanome avancé, les données d'efficacité de l'essai coBRIM montrent que l'association cobimetinib-vemurafenib apporte une amélioration statistiquement significative par rapport au vemurafenib en monothérapie en termes de survie sans progression (+3,7 mois) et de survie globale (+4,9 mois). Cependant, au regard des résultats de l'analyse médico-économique, la CEESP considère que les conditions de son efficacité ne sont pas réunies au prix revendiqué par l'industriel.

## 1.4 Données complémentaires

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

## 2. Synthèse de l'analyse critique

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve sur l'étude présentée	-	+	++
<b>Modélisation</b>			
Traitement de référence pour estimer les courbes de survie des comparateurs : - choix du produit évalué et non pas de la chimiothérapie, comparateur le plus fréquent des essais sur les stratégies comparées ; - source d'estimation des courbes de survie de la chimiothérapie insuffisamment justifiée ; - impact important sur les résultats du modèle et absence de discussion sur ce résultat.		+	
Extrapolation des données de survie des comparateurs : hypothèse d'un maintien des effets traitement relatifs sur tout l'horizon temporel tant pour la survie sans progression que pour la survie globale, non justifiée et non testée en analyse de sensibilité.		+	
Estimation des probabilités d'événements indésirables graves : - choix des sources de données non justifié et ne prenant pas en compte l'ensemble des essais identifiés par la revue de la littérature ayant servi à l'estimation des données d'efficacité ; - méthode d'estimation ne préservant pas le bénéfice de la randomisation des essais.	-		
<b>Mesure et valorisation des utilités et des coûts</b>			
Valorisation de l'utilité dans l'état de santé pré-progression : - choix d'une absence de prise en compte de désutilités liées aux effets indésirables en fonction du profil de tolérance des comparateurs, probablement en défaveur des anti-PD1 ; - choix d'une valeur d'utilité en pré-progression probablement en faveur de cobimetinib-vemurafenib ; - absence d'analyse de sensibilité en scénario permettant de tester l'impact de ces choix sur le résultat.		+	
<b>Présentation des résultats et analyses de sensibilité</b>			
Présentation des résultats inadéquate		+	

## 3. Annexe 1 – Contexte de la demande

### 3.1 Objet de la demande

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

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

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

### 3.2 Produit et indication concernés par la demande

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

#### ► Indication concernée par la demande

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

Le mélanome avancé est un cancer agressif qui engage rapidement le pronostic vital. La survie médiane des patients atteints de mélanome métastatique a été estimée à 6,2 mois avec les traitements historiques (chimiothérapie, interféron, interleukine 2) et à environ 11 à 13 mois avec l'apparition de nouveaux traitements à partir des années 2010 : l'ipilimumab (immunothérapie) et le vemurafenib (inhibiteur de BRAF)<sup>2,3,4</sup>.

La mortalité liée au mélanome métastatique reste élevée en dépit de l'amélioration de la détection de la maladie à un stade plus précoce. En 2012, 1 705 décès secondaires à un mélanome cutané ont été recensés en France (CépiDc-Inserm), et un peu plus de 11 000 nouveaux cas de mélanomes cutanés, tous stades confondus, ont été estimés (InVS/INCa, 2013)<sup>5,6</sup>. Les données par stade de mélanome disponibles sont celles de registres améri-

<sup>2</sup> Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):527-34

<sup>3</sup> Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1889-94

<sup>4</sup> McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2014;15(3):323-32

<sup>5</sup> INCa. Mélanome cutané métastatique - Rapport intégral Collection Avis & Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2013

<sup>6</sup><http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/14-melanome-cutane/49-mortalite-melanome-cutane-france.html>

cains. Le registre SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) rapporte chez des patients diagnostiqués pour un mélanome métastatique entre 1998 et 2007, une survie globale à 10 ans de l'ordre de 9,5% et à 15 ans de 7%<sup>7</sup>.

### ► Stratégie thérapeutique

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

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

L'avis de la HAS du 16 mars 2016 sur cobimetinib (Cotellic®)<sup>8</sup> décrit la prise en charge actuelle du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) comme étant orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou non d'une mutation BRAF de la tumeur (retrouvée dans 38% des cas<sup>5</sup>).

- En l'absence de mutation BRAF et selon les recommandations de l'ESMO<sup>9</sup> et du NCCN<sup>10</sup>, le nivolumab (Opdivo®) et le pembrolizumab (Keytruda®) sont l'option préférentielle pour la première ligne de traitement. La place de la chirurgie de la métastase, de la radiothérapie complémentaire ou de la radio chirurgie doit être discutée. En deuxième ligne de traitement, l'ipilimumab représente une option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur l'efficacité des anti-CTLA4 (ipilimumab) après évolution sous anti-PD1.

- En cas de mutation BRAF, le traitement de première intention est une bithérapie ciblée associant un inhibiteur de BRAF (vemurafenib, Zelboraf® ou dabrafenib, Tafinlar®) et un inhibiteur de MEK (trametinib, Mekinist®). La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue<sup>9</sup> et notamment le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en première ligne. En deuxième ligne de traitement, le nivolumab et le pembrolizumab sont recommandés<sup>9,10</sup>.

Les preuves cliniques disponibles sur cobimetinib en association à vemurafenib reposent sur un essai contrôlé randomisé de phase III vs vemurafenib, l'essai coBRIM. Cet essai a montré une amélioration statistiquement significative de cobimetinib-vemurafenib vs vemurafenib sur le critère de jugement principal, la survie sans progression (SSP) dès la première analyse prévue au protocole. L'analyse mise à jour sollicitée par l'EMA (cut-off du 16 janvier 2015)

<sup>7</sup> Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2012/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/), based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015.

<sup>8</sup> [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14929\\_COTELLIC\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT14929.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14929_COTELLIC_PIC_INS_Avis2_CT14929.pdf)

<sup>9</sup> Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26:126-132.

<sup>10</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 3.2015

avec un suivi médian de 14,2 mois, contre avec une médiane de SSP de 12,3 mois vs 7,2 mois et un HR de 0,58 [IC95% : 0,46-0,72]. La survie globale (SG) était un critère de jugement secondaire et l'analyse finale (cut-off du 28 Août 2015) montre une médiane de SG de 22,3 mois vs 17,4 mois et un HR de 0,70 [IC95% : 0,54-0,90].

### ► Place dans la stratégie thérapeutique

Le laboratoire Roche positionne l'association cobimetinib-vemurafenib en traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans la stratégie de prise en charge des patients atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) porteurs d'une mutation BRAFV600.

Le cobimetinib et le vemurafenib s'administrent par voie orale. La dose recommandée du cobimetinib en association au vemurafenib est de 60 mg une fois par jour. La dose recommandée du vemurafenib en association au cobimetinib est de 960 mg deux fois par jour.

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

### ► Population cible

La population cible est définie par l'industriel comme la population de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteurs d'une mutation BRAF V600. Elle a été estimée à 1 357 patients par an. La population rejointe estimée à 5 ans est de [REDACTED] patients.

### ► Prix et dépense

Le laboratoire revendique un prix de [REDACTED] € PPTTC pour une boîte de 63 comprimés correspondant à un cycle de 28 jours de traitement. La dépense annuelle par patient pour cobimetinib seul est donc estimée à [REDACTED] € PPTTC. Cette dépense ne correspond pas à celle de l'association faisant l'objet de la demande d'inscription. L'estimation de la dépense mensuelle par patient de l'association cobimetinib-vemurafenib est de [REDACTED] € PPTTC, soit une dépense annuelle par patient de [REDACTED] € PPTTC.

Le montant remboursable annuel attendu à cinq ans (2021) au prix revendiqué est annoncé par l'industriel s'élever à [REDACTED] millions d'euros.

## 3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Le cobimetinib (Cotellic®) en association au vemurafenib (Zelboraf®) a obtenu une Autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 20 novembre 2015 pour le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

L'association cobimetinib-vemurafenib est mise à disposition gratuitement des patients en France depuis février 2015 par l'octroi d'autorisations temporaire d'utilisation (ATU) nominales puis d'ATU de cohorte depuis juin 2015.

## 3.4 Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande de remboursement de l'association cobimetinib-vemurafenib en France. A ce jour, l'association est commercialisée et prise en charge dans un seul pays européen, en Allemagne.

### **3.5 Documents support de l'analyse critique**

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

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

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

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

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

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

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

### 4.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité, en France, de l'introduction de l'association cobimetinib-vemurafenib dans la prise en charge en 1<sup>ère</sup> ligne du mélanome non résecable ou métastatique des patients présentant une mutation BRAF V600 en considérant toutes les options cliniquement pertinentes chez ces patients.

#### Analyse critique

*L'objectif défini par les auteurs est de renseigner l'efficacité de cobimetinib-vemurafenib dans une partie seulement de la population faisant l'objet de la demande de remboursement, à savoir les patients pris en charge en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement pour leur mélanome avancé. Cet objectif est cohérent avec le positionnement annoncé par l'industriel pour son produit.*

### 4.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique

#### 4.2.1 Analyse économique et choix du critère de résultat

L'analyse mise en œuvre est de type coût-utilité prenant le QALY comme critère de résultat de santé. Une analyse complémentaire de type coût-efficacité en coût par année de vie gagnée est également proposée. Le résultat de chaque analyse est le RDCR défini par le coût incrémental par QALY gagné et le coût incrémental par année de vie gagnée.

#### Analyse critique

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

#### 4.2.2 Perspective

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

#### Analyse critique

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

#### 4.2.3 Horizon temporel et actualisation

Suite à l'échange technique, l'horizon temporel de l'analyse de référence est de 15 ans. Des horizons temporels de 5, 10 et 20 ans ont été testés en analyses de sensibilité.

L'analyse de référence prévoit un taux d'actualisation à 4% pour les coûts et les bénéfices.

#### Analyse critique

*L'horizon temporel de 15 ans est cohérent avec les données de survie à long terme disponibles dans la pathologie :*

- *D'après l'étude de Schadendorf et al. de 2015, la survie globale de patients atteints d'un mélanome avancé traités par ipilimumab atteint un plateau entre 15 et 20% à partir de 3-4 ans et la survie à 10 ans est de plus de 15% avec une meilleure survie des patients traités en 1<sup>ère</sup> ligne ;*

- *Le registre américain publié par Balch et al. en 2009<sup>11</sup> fait état d'une survie globale chez les patients au stade métastatique entre 8% et 20% à 10 ans ;*
- *le registre américain SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) pour lequel des données de survie globale à 25 ans sont disponibles chez des patients diagnostiqués pour un mélanome métastatique entre 1998 et 2007 (c'est-à-dire sur une période où le traitement standard était DTIC) montre que la courbe de survie globale présente un plateau vers 5 ans avec une survie à 10 ans de l'ordre de 9,5% et à 15 ans de 7%. Ces données sont d'ailleurs utilisées par l'industriel pour extrapoler la survie globale de leur produit en modélisant ce phénomène de plateau.*

*La survie globale associée au produit évalué, cobimetinib-vemurafenib, étant attendue être non inférieure à celle d'ipilimumab ou de la chimiothérapie, un horizon temporel de 15 ans semble pertinent.*

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

#### **4.2.4 Population d'analyse**

La population d'analyse correspond à la population cible du cobimetinib dans son indication en association au vemurafenib, c'est-à-dire des patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique, porteurs d'une mutation BRAFV600 en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement. Pour décrire cette population de patients, l'industriel décrit les caractéristiques des patients de l'étude MELBASE, cohorte française (promue par l'AP-HP) de patients atteints d'un mélanome avancé (stade III inopérable ou de stade IV) et naïfs de traitement systémique pour le stade avancé en dehors d'un traitement adjuvant. Cette cohorte est en cours de constitution depuis février 2013 et l'industriel y participe au titre de la convention signée avec le CEPS pour le vemurafenib. Tous les patients ayant reçu au moins une dose de vemurafenib en monothérapie, quelle que soit la ligne de traitement, entre le 1<sup>er</sup> septembre 2011 et le 08 septembre 2015 ont été pris en compte dans l'analyse des données, soit 101 patients. Les patients ayant débuté leur traitement par vemurafenib dans le cadre d'un essai clinique ont été exclus de l'analyse.

Parmi les patients du groupe vemurafenib de la cohorte (n=101), 88% avaient reçu le vemurafenib en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, et 11% en 2<sup>ème</sup> ligne ou plus. Aucun traitement systémique du mélanome (chimiothérapie, immunothérapie ou thérapie ciblée) n'était associé au vemurafenib lors de son initiation. Les caractéristiques de ces patients étaient les suivantes :

- tous portaient un gène BRAF muté ;
- la majorité était des hommes (60%) ;
- l'âge médian des patients était de 59 ans ;
- l'IMC médian était de 25 kg/m<sup>2</sup> ;
- les patients étaient majoritairement en bon état général (indice ECOG ≤1 : 78%) ;
- Parmi les 62 patients (61%) pour lesquels une valeur de LDH était disponible lors de l'instauration du traitement, 20 patients (32%) avaient une valeur supérieure à la limite normale supérieure du laboratoire ;
- 93% étaient au stade IV de la maladie et 66% étaient au stade M1c (métastases viscérales autres que pulmonaires avec taux de LDH normal ou toute localisation métastatique avec taux de LDH élevé) ;
- 30% présentaient des métastases cérébrales.

<sup>11</sup> Balch et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. Journal of Clinical Oncology 2009; 27:6199-6206.

Les antécédents, le délai d'instauration du traitement, les traitements antérieurs (chirurgie d'exérèse du mélanome primitif et traitements adjuvants) sont également rapportés.

Aucune analyse en sous-population n'a été faite.

#### Analyse critique

*La population d'analyse est cohérente avec l'objectif de l'analyse de l'efficacité de cobimetinib-vemurafenib dans son indication en France. L'indication du vemurafenib dans le mélanome de stade III inopérable ou IV étant identique à celle du cobimetinib, la population de la cohorte MELBASE peut être considérée représentative de la population cible de cobimetinib-vemurafenib en France.*

#### **4.2.5 Stratégies comparées**

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

- la chimiothérapie (dacarbazine) ;
- les anti-BRAF en monothérapie : dabrafenib (Tafinlar®) et vemurafenib (Zelboraf®) ;
- l'association anti-MEK-anti-BRAF trametinib-dabrafenib (Mekinist®-Tafinlar®) ;
- les immunothérapies anti-PD1 : nivolumab (Opdivo®) et pembrolizumab (Keytruda®) ;
- l'association d'immunothérapies nivolumab-ipilimumab (Opdivo®-Yervoy®).

Les auteurs justifient d'avoir pris en compte comme comparateur la chimiothérapie dacarbazine (Deticene®) car, bien que son utilisation ne corresponde plus aux recommandations, il reste possible d'après eux, de traiter les patients par une chimiothérapie classique.

Les auteurs justifient d'avoir pris en compte les inhibiteurs BRAF V600 en monothérapie compte tenu que ces traitements sont actuellement les traitements à privilégier chez les patients porteurs d'une mutation BRAF en 1<sup>ère</sup> ligne selon les recommandations.

Les auteurs justifient d'avoir pris en compte l'association trametinib-dabrafenib compte tenu qu'il s'agit d'une association anti-MEK-anti-BRAF comme cobimetinib-vemurafenib, disposant d'une AMM depuis août 2015.

Les anti-PD1 (nivolumab et pembrolizumab) sont pris en compte, compte tenu que les indications de leurs AMM concernent le traitement du mélanome avancé quel que soit le statut mutationnel BRAF.

Suite à l'échange technique, les auteurs ont intégré l'association nivolumab-ipilimumab mais conteste ce choix sur les arguments suivants :

- cette association n'a pas encore reçu d'AMM ;
- elle n'a pas été demandée à être intégrée comme comparateur dans l'analyse de l'efficacité de nivolumab en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients BRAF non muté (cf. avis du 13 janvier 2016 sur Opdivo®) ;
- elle se caractérise par une toxicité particulière ;
- son cadre d'utilisation est aujourd'hui incertain et pourrait être limité à des sous-populations spécifiques (selon l'expression de marqueurs biologiques PD-L1).

Les auteurs ont exclu certaines interventions en justifiant leurs choix (cf. Tableau 2).

**Tableau 2** : Interventions exclues de l'analyse et justifications

Ipilimumab (Yervoy®)	L'ipilimumab est indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients adultes. Mais en 2014, la commission de la transparence a restreint son périmètre de remboursement en 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement chez les patients non mutés BRAF et chez des patients à évolutivité lente, en état général conservé et avec une espérance de vie supérieure à 3 mois.
Tramétinib en monothérapie	Le tramétinib seul n'est pas disponible et aucune demande en monothérapie n'a été déposée à ce jour.
Fotémustine (Muphoran®)	SMR important chez les patients présentant des métastases cérébrales mais cette option thérapeutique n'est aujourd'hui considérée que dans un cadre quasi-compassionnel quand les autres thérapies disponibles ont échoué.
Témazolomide (Temodal®)	Hors AMM mais ces options thérapeutiques ne sont aujourd'hui considérées que dans un cadre quasi-compassionnel quand les autres thérapies disponibles ont échoué.
Hautes doses d'IL2	
Paclitaxel (Taxol®) ± cisplatine ou carboplatine	
Abstention thérapeutique ou Soins de support seuls	Non éthiques

### Analyse critique

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

*La décision d'avoir inclus la chimiothérapie dans le modèle est satisfaisante du point de vue de l'analyse médico-économique car la chimiothérapie même si elle n'est plus utilisée en pratique clinique dans cette indication, est le comparateur historique dans la prise en charge.*

*Pour prendre en compte les arguments de l'industriel concernant nivolumab-ipilimumab, le SEESP avait demandé lors de l'échange technique une analyse secondaire excluant nivolumab-ipilimumab accompagnée des analyses de sensibilité. Cependant, nivolumab-ipilimumab ne figurant pas sur la frontière d'efficacité dans l'analyse de référence, l'industriel n'a pas présenté les résultats de l'analyse excluant nivolumab-ipilimumab.*

## 4.3 Modélisation

### 4.3.1 Population simulée

La population simulée est celle représentée par les patients de deux essais récents, COBRIM, l'essai évaluant cobimetinib-vemurafenib vs vemurafenib et l'essai BRIM-3 comparant vemurafenib à la chimiothérapie. Ces deux essais incluaient des patients atteints d'un mélanome avancé porteurs de la mutation BRAF et en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement au stade avancé ou métastatique. Pour évaluer la représentativité des patients de ces essais à la population d'analyse, l'industriel a comparé leurs caractéristiques à l'inclusion à celles des patients de la cohorte MELBASE, considérée représentative de la population d'analyse. Les patients étaient similaires en termes de sex ratio (environ 60% d'hommes) et du stade de leur mala-

die (environ 94% en stade IV et 6% en stade IIIc). Les patients des essais étaient plus jeunes (55 ans vs 59 ans), de poids moins élevé (70kg vs 78 kg), avec un meilleur état général (100% avec un score ECOG  $\leq 1$  vs 78%) mais un taux de LDH plus souvent élevé (42% vs 32%).

L'industriel conclut que les populations des essais sont représentatives de la population d'analyse et précise que dans le modèle, le poids des patients de la cohorte MELBASE (considérée représentative de la population d'analyse) sera pris en compte pour le calcul des doses des immunothérapies (posologies s'adaptant au poids).

#### Analyse critique

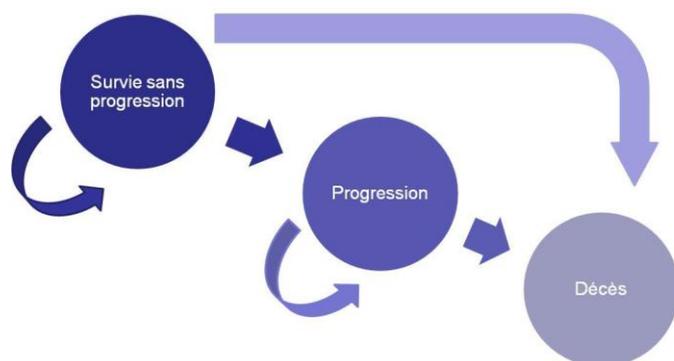
*Au vu des éléments transmis, il peut être considéré que la représentativité des patients des essais est acceptable même si des différences existent sur des covariables étant connues pour avoir un effet sur le traitement, comme le taux de LDH sérique et le score ECOG.*

### 4.3.2 Structure du modèle

#### ► Type de modèle

La modélisation proposée par les auteurs est un modèle de cohorte de type « aire sous la courbe » à trois états de santé : « survie sans progression », « survie post-progression » et « décès » (cf. Figure 1). A chaque cycle, la proportion de patients dans chaque état de santé est estimée à partir des courbes estimées de survie globale et de survie sans progression. A chaque état correspond un coût de prise en charge et un score d'utilité.

Figure 1. Structure du modèle



Source : dossier technique fourni par l'industriel

#### Analyse critique

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

#### ► Description des états de santé

Trois états de santé sont pris en compte : « état stable – pré-progression », « état post-progression » et un état absorbant « décès ». Les états de santé ne sont pas davantage décrits par les auteurs.

#### Analyse critique

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

### ► Événements intercurrents du modèle

Les événements intercurrents modélisés sont les effets indésirables (EI) de grade 3 ou 4 liés au traitement, étant survenus dans les essais cliniques avec une fréquence d'au moins 2% et ayant conduit à une hospitalisation. Dans le modèle, les conséquences de ces EI sont prises en compte en termes de coûts mais pas en termes d'utilités.

Les EI entraînant une adaptation posologique ou un arrêt temporaire de traitement ainsi que les EI pris en charge en ambulatoire n'ont pas été pris en compte, le coût de ces derniers étant considéré être inclus dans le suivi de base de la maladie. L'identification des EI nécessitant une hospitalisation a été faite sur dire de deux experts.

Considérant que les EI se produisent avant progression de la maladie, ils sont intégrés à l'entrée des patients dans le modèle.

#### Analyse critique

*L'occurrence des EI n'a été modélisée qu'en termes de coûts (qui a un très faible impact sur les résultats de l'analyse coût-utilité) et non en termes de valorisation des états de santé (qui a potentiellement un impact important sur les résultats de l'analyse coût-utilité). Concernant la sélection des EI, les auteurs n'apportent pas de justification du choix d'une fréquence de survenue supérieure à 2% en dehors d'un souci de simplification du modèle. L'industriel ne précise pas notamment quel est le pourcentage d'EI de grade 3 ou 4 représentés dans le modèle par rapport au pourcentage total d'EI de grade 3 ou 4 rapportées dans les études, ni si cette représentation relative est comparable entre les stratégies (par exemple, si ce seuil de 2% conduit à représenter 30% des EI de la stratégie 1 vs 50% des EI de la stratégie 2).*

### ► Principales hypothèses simplificatrices

#### Hypothèse sur la durée de traitement

Il est fait l'hypothèse simplificatrice que le traitement est suivi de manière ininterrompue tant que la maladie ne progresse pas.

D'après les données rapportées par l'industriel pour évaluer la validité de cette hypothèse, les médianes de durée de traitement dans l'essai coBRIM de l'association cobimetinib-vemurafenib et de vemurafenib en monothérapie sont inférieures aux médianes de survie sans progression et les durée de traitement des anti-PD1 (essai KEYNOTE-006 pour pembrolizumab et essai Checkmate 066 pour nivolumab) sont comparables voire légèrement supérieures au délai de survie sans progression. Compte tenu du peu de données disponibles, l'industriel a choisi une hypothèse conforme au RCP et a testé en analyses de sensibilité les durées de traitements de cobimetinib et de vemurafenib observées dans l'essai coBRIM.

#### Hypothèse sur les doses de traitement

Il est fait l'hypothèse que les doses de traitements reçues sont celles recommandées dans le RCP, pour tous les traitements du modèle.

L'industriel dispose des données sur les doses réellement reçues dans l'essai coBRIM qui sont inférieures aux doses recommandées (52 vs 60 mg par jour pour cobimetinib et 1 668 vs 1 920 mg par jour pour vemurafenib). Cependant compte tenu de l'absence d'informations pour les comparateurs du modèle, l'industriel a considéré les doses du RCP pour tous les traitements.

## Hypothèse dite d'équivalence après progression

Dans l'état post-progression, les mêmes données de coûts et d'efficacité sont appliquées quelle que soit la stratégie de 1<sup>ère</sup> intention (mêmes traitements utilisés, même suivi réalisé etc.). Dans l'état post-progression, la différence entre deux stratégies est donc uniquement liée à la durée passée dans cet état.

L'industriel justifie cette hypothèse par l'insuffisance des données disponibles pour modéliser des séquences de traitements. D'après l'avis des deux experts interrogés, les patients ayant reçu une immunothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne recevra une thérapie ciblée en 2<sup>ème</sup> ligne et ceux ayant reçu une thérapie ciblée en 1<sup>ère</sup> ligne recevra une immunothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne. Compte tenu de ces informations, l'industriel propose une modélisation de ces séquences de traitement en analyse de sensibilité.

### Analyse critique

*Les hypothèses de durées et de doses de traitements conformes à celles recommandées dans le RCP sont satisfaisantes.*

*L'hypothèse de ne pas modéliser des séquences de traitements en analyse de référence est recevable compte tenu de l'absence de données pour documenter un tel modèle. Le fait d'appliquer des coûts et des effets identiques en post-progression quel que soit le traitement est cohérent avec cette hypothèse.*

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

La durée des cycles est de 1 semaine. Une correction de demi-cycle est appliquée.

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 de survie au-delà de la durée de suivi des essais cliniques sachant que les durées de suivi médianes des essais dans le mélanome avancé rapportées dans les publications se situent entre 5 mois et 20 mois et que le recul disponible par l'industriel sur cobimetinib-vemurafenib est de près de 3 ans.

- Pour la survie sans progression, l'industriel n'ayant pas apporté de nouveaux éléments suite à l'échange technique, il est supposé que la même méthode que celle décrite dans le dossier initial a été appliquée pour le traitement de référence (bras DTIC de l'essai BRIM-3 ou bras cobimetinib-vemurafenib de l'essai coBRIM). L'extrapolation des données est faite en utilisant la courbe de survie paramétrique ajustée à la courbe de Kaplan-Meier de l'essai sur tout l'horizon temporel. Pour les comparateurs, les courbes de survie sans progression ont été estimées en appliquant l'effet traitement relatif par rapport au traitement de référence.

- Pour la survie globale, l'extrapolation a été faite à partir d'un modèle dit « de mélange » combinant les données de l'essai, des données de vie réelle sur le mélanome avancé et les données de mortalité générale selon la méthode Le rationnel de la méthode utilisée repose sur l'observation des courbes de survie globale disponibles à long terme dans le mélanome avancé :

- l'essai CA 184-024 comparant ipilimumab en association à DTIC pour lequel des données à plus de 5 ans sont disponibles ;

- le registre américain SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) pour lequel des données de survie globale à 25 ans sont disponibles chez des patients diagnostiqués pour un mélanome métastatique entre 1998 et 2007 (c'est-à-dire sur une période où le traitement standard était DTIC).

Ces courbes de survie globale montrent un plateau à partir de 5 ans. Lorsque les courbes paramétriques de survie globale adaptées aux données des essais sont extrapolées à long terme, du fait de la forme de ces lois, ce phénomène de plateau ne peut pas être retrouvé. Pour en rendre compte, les auteurs ont estimé une courbe de survie globale en développant

un modèle dit « de mélange ». Suivant la méthode de Lambert et al.<sup>12</sup>, ils ont estimé la proportion  $\pi$ , de patients du registre SEER dits « statistiquement guéris », c'est-à-dire pour lesquels le risque de mortalité est le même que celui de la population générale (soit des individus sans mélanome avancé) et la courbe de survie des patients dits « non guéris ». La courbe de survie des patients atteints d'un mélanome a ensuite été estimée à partir de cette proportion  $\pi$  du registre SEER et des données de survie de la population générale en prenant en compte les caractéristiques des patients (notamment âge et sexe). La fonction de survie estimée est une moyenne pondérée de la fonction de survie des patients dits « non guéris » et de la fonction de survie de la population générale à laquelle on attribue un poids  $\pi$ . L'industriel détaille ce calcul pour les patients de deux bras de l'essai coBRIM. Plusieurs fonctions de survie ont été testées et la fonction sélectionnée au regard des critères de sélection AIC est une loi LogNormale. Pour illustrer la pertinence du choix du modèle de mélange, les auteurs présentent sur un graphique les courbes de survie globale suivantes : la courbe de Kaplan-Meier du registre SEER, la courbe de Kaplan-Meier du bras cobimetinib-vemurafenib de l'essai coBRIM, la courbe paramétrique extrapolée à partir des seules données de l'essai et la courbe extrapolée obtenue à partir du modèle de « mélange ». La courbe paramétrique estimée à partir des seules données de l'essai coBRIM passe à partir d'environ 7 ans sous la courbe du registre SEER témoignant d'une sous-estimation de la survie globale attendue à long-terme alors que la courbe du modèle de mélange la rejoint.

Dans le dossier initial, l'industriel avait extrapolé les données de survie globale pour les deux bras de l'essai coBRIM et avait ensuite utilisé la courbe de survie globale de cobimetinib-vemurafenib pour trametinib-dabrafenib, pembrolizumab et nivolumab et la courbe de vemurafenib pour dabrafenib. Seule l'extrapolation de la survie globale de DTIC restait inexplicée. Dans le dossier post-échange technique, il est supposé que l'extrapolation de la survie globale du traitement de référence (bras DTIC de l'essai BRIM-3 ou bras cobimetinib-vemurafenib de l'essai coBRIM) a été faite selon la méthode précédemment décrite. Concernant les traitements autres que le traitement de référence, l'industriel a confirmé que l'extrapolation des données de survie globale a été faite en appliquant sur tout l'horizon temporel l'effet traitement relatif (HR ou AFT) estimé par la méta-analyse d'essais.

### Analyse critique

*La durée des cycles est justifiée et correspond aux durées utilisées des modèles publiés dans la pathologie.*

*La méthode d'extrapolation des données de survie est bien décrite concernant le traitement de référence, cobimetinib-vemurafenib. Pour la survie globale, la méthode utilisée pour rendre compte du phénomène de plateau observé dans les registres en vie réelle permet d'obtenir des résultats cohérents avec ces données. En l'absence d'information, il a été supposé que la même méthode a été appliquée, en utilisant les données de l'essai BRIM-3, pour extrapoler les données de survie globale de DTIC lorsque la chimiothérapie constituait le traitement de référence.*

*Pour les autres traitements, l'industriel a confirmé que les courbes de survie sans progression et de survie globale ont été obtenues en appliquant l'effet traitement relatif de la méta-analyse sur tout l'horizon temporel. Ce choix suppose que l'effet traitement relatif estimé dans la méta-analyse, c'est-à-dire sur la base de données d'essais ayant un suivi court, se maintient sur tout l'horizon temporel, l'effet traitement estimé étant constant avec le temps. Pour la survie sans progression, l'impact de ce choix sur le résultat n'est pas connu mais il peut être attendu être faible compte tenu que dans le modèle, la proportion de patients en survie sans progression à 5 ans est inférieure à 5%, et ce pour tous les traitements compa-*

<sup>12</sup> Lambert PC, Dickman PW, Osterlund P, Andersson T, Sankila R, Glimelius B. Temporal trends in the proportion cured for cancer of the colon and rectum: a population-based study using data from the Finnish Cancer Registry. *Int J Cancer*. 2007;121(9):2052-9.

*rés. Pour la survie globale, les conséquences de ce choix peuvent être plus importantes vu les nombres de patients plus élevés auxquels s'appliquent les effets traitement. L'impact de cette hypothèse sur le résultat du modèle n'est pas connu dans la mesure où aucune analyse de sensibilité en scénario n'a été faite pour tester d'autres hypothèses sur les effets traitement à long terme.*

### 4.3.3 Estimation de la proportion de patients dans les états du modèle

Le modèle étant un modèle d'aires sous la courbe, les proportions de patients dans les trois états du modèle ont été estimées à partir des courbes de survie globale et de survie sans progression estimées pour chaque stratégie du modèle.

#### ► Sources des données cliniques

Les données cliniques sur le produit à évaluer proviennent d'un essai clinique de phase III, l'essai coBRIM, comparant cobimetinib-vemurafenib à vemurafenib en monothérapie.

Les données cliniques sur les comparateurs ont été identifiées par une revue systématique de la littérature sur la base de laquelle a ensuite été réalisée une méta-analyse en réseau afin d'estimer les effets traitements relatifs des stratégies par rapport à la stratégie de référence du modèle.

L'industriel a fourni le rapport de la revue de littérature et de la méta-analyse en réseau.

#### Essai coBRIM

L'essai coBRIM est un essai contrôlé randomisé de phase III évaluant l'association cobimetinib-vemurafenib vs vemurafenib en monothérapie chez 495 patients BRAF muté en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement pour leur maladie métastatique. Les posologies des traitements dans l'essai étaient les mêmes que celles des traitements faisant l'objet de la présente demande. Le critère de jugement principal était la survie sans progression évaluée par l'investigateur. Les critères de jugement secondaires étaient : la survie globale, le taux de réponse objective selon les critères RECIST, la durée de la réponse, la survie sans progression évaluée par un évaluateur, la tolérance et la qualité de vie rapportée par les patients selon les questionnaires EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Cancer Quality of Life Questionnaire) et EQ-5D (EuroQol 5 dimension). Le recrutement des patients a eu lieu dans 135 centres. Le traitement était continué jusqu'à progression de la maladie, survenue d'un événement indésirable inacceptable ou retrait de consentement. Le cross-over après progression n'était pas autorisé. La randomisation était stratifiée sur la région géographique et le stade de la maladie. Les critères de sélection et les caractéristiques de l'échantillon ont été précédemment décrits. La supériorité sur le critère de jugement principal a été démontrée lors de la 1<sup>ère</sup> analyse intermédiaire (cut-off du 9 mai 2014) <sup>13</sup>. L'industriel rapporte les données d'analyses ultérieures :

- pour la SSP, l'analyse demandée par l'EMA (cut-off du 16 janvier 2015) faisant état d'une médiane de SSP de 12,3 mois dans le bras cobimetinib-vemurafenib vs 7,2 mois dans le bras vemurafenib, soit une amélioration absolue de 5,1 mois et un HR de 0,58 [0,46-0,72] vs vemurafenib ;

- pour la SG, l'analyse finale (cut-off du 28 août 2015) où la médiane de SG était de 22,3 mois [20,3-non atteinte] vs 17,4 mois [15,0-19,8] dans le bras vemurafenib, soit une amélioration absolue de 4,9 mois et un HR statistiquement significatif de 0,70 [0,54-0,90] vs vemurafenib.

<sup>13</sup> Larkin J et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. NEJM 2014 ;371 (20) : 1867-1876

Concernant la qualité de vie, l'industriel rapporte que : « les différences observées sur la variation moyenne du score par rapport à l'inclusion n'étaient pas cliniquement significatives » (une différence cliniquement significative étant définie comme une variation d'au moins 10 points du score utilisé). Il en conclut que la qualité de vie n'est pas altérée par la prise du traitement et qu'elle est comparable dans les deux bras.

Concernant les données de tolérance, la fréquence des EI de grade 1,2 et 3 était similaire dans les bras cobimetinib et vemurafenib : 7,3% vs 7,7% pour le grade 1, 20,3% vs 30,5% pour le grade 2 et 54,3% vs 49,2% pour le grade 3. Les EI de grade 3 plus fréquents avec cobimetinib étaient notamment l'élévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatase alcaline, gamma-GT), l'élévation de la créatinine phosphokinase, les diarrhées, les réactions de photosensibilité, le décollement séreux rétinien. Les EI de grade 4 étaient plus fréquents dans le bras cobimetinib-vemurafenib : 15,0% vs 8,9% et principalement en lien avec l'élévation des enzymes hépatiques. Les EI les plus fréquents et les plus sévères observés avec cobimetinib étaient de nature similaire à ceux connus associés à un traitement par vemurafenib. Les EI spécifiques des inhibiteurs de MEK sont l'élévation de la créatinine phosphokinase et les événements rétinien.

### **Revue systématique de la littérature**

Une revue systématique de la littérature a été conduite dans la population de patients ayant un mélanome avancé et en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement pour le stade métastatique de leur maladie.

Les critères de sélection des études, établis selon la liste PICOS (population, interventions, outcome, study design), sont rapportés. La population était celle des patients adultes naïfs de traitement pour leur mélanome au stade avancé. Dans le cas d'étude incluant une population mixte en termes de ligne de traitement et que les résultats n'étaient pas rapportés par ligne de traitement, alors seules les études incluant au moins 80% de patients de 1<sup>ère</sup> ligne étaient retenues. Les études incluant des patients ayant été traités pour de stades antérieurs de leur maladie étaient éligibles. Les interventions considérées étaient : la stratégie à étudier cobimetinib-vemurafenib, les thérapies ciblées (vemurafenib, dabrafenib, trametinib et cobimetinib), les immunothérapies (interféron, ipilimumab, nivolumab et pembrolizumab), les chimiothérapies (cisplatine, DTIC, fotemustine, temozolomide) et le placebo. Pour être inclus, les publications devaient rapporter au moins un des critères de jugement suivants : survie globale, taux de survie à 1 an, survie sans progression, durée de traitement avant progression, taux de réponse et tolérance. Les types d'études éligibles étaient les essais contrôlés randomisés quel que soit le schéma expérimental ou la phase de l'essai.

Trois bases de données ont été interrogées le 7 avril 2015 sans limitation de temps ni de langue (à partir du moment où un résumé en anglais était disponible) : Medline, Embase et la Cochrane Library. La sélection des essais a été faite par deux évaluateurs avec intervention d'un 3<sup>ème</sup> en cas de désaccord. Les travaux présentés aux conférences et les références des publications identifiées à l'issue de l'interrogation des bases, ont également été examinés. Au final, 32 publications ont été sélectionnées, rapportant les résultats de 27 essais sur au moins un des critères précités (Figure 2, p27 du rapport de la méta-analyse). Un diagramme des flux de la sélection des articles est rapporté (Figure 1 p 16 du rapport de la méta-analyse). Les auteurs rapportent la liste des études avec la description du traitement (posologie), le nombre de patients par bras et les critères de jugement rapportés (cf. Tableau 2 p 18 à 23 du rapport de la méta-analyse).

## Méta-analyse en réseau

### *Constitution des réseaux*

Sur la base de l'ensemble des essais, les auteurs ont considéré plusieurs scénarios d'hypothèses pour constituer un réseau d'essais connectés. Le scénario retenu pour la méta-analyse en réseau (scénario 5) inclut les essais de patients quel que soit le statut mutationnel BRAF et regroupe les bras de traitements constitués de différentes doses de DTIC, d'interféron, de temozolomide et de différentes posologies d'ipilimumab. Les hypothèses cliniques posées pour regrouper ces traitements et permettre ainsi de créer un réseau connecté sont les suivantes :

- Le bras contrôle « DTIC ou paclitaxel » de l'essai de Flaherty et al. 2012b est équivalent au bras « DTIC » des autres essais du réseau. Cette hypothèse est fondée d'une part sur l'absence de preuve d'une différence d'efficacité entre les différentes chimiothérapies utilisées dans le mélanome avancé et d'autre part, sur le fait que les résultats du bras contrôle de l'essai de Flaherty et al. étaient comparables aux résultats connus pour la chimiothérapie tels que décrits par Korn et al.
- L'absence de différence d'effet entre les différentes posologies d'interféron $\alpha$ . Cette hypothèse est fondée sur le fait que dans une méta-analyse intégrant 18 essais, lorsque l'interféron $\alpha$  seul ou en association à l'interleukine 2 était ajouté à la chimiothérapie, aucune différence du taux de réponse n'était démontrée (Ives et al. 2007).
- L'absence de différence d'effet entre les différentes doses de DTIC.
- L'absence de différence d'effet entre les différentes doses de témozolomide.
- L'absence de différence d'effet entre les différentes posologies d'ipilimumab. Cette hypothèse est fondée sur les conclusions du CHMP de l'EMA portant sur l'absence de preuve suffisante pour suggérer une différence d'effet entre ipilimumab 3 et 10 mg/kg. Cette hypothèse permet d'intégrer pembrolizumab au réseau.

Les essais constituant les réseaux pour la survie globale et la survie sans progression de ce scénario sont au nombre de 26. Ils sont présentés Tableau 3 avec les caractéristiques des patients à l'inclusion en termes de : sex ratio, âge médian, statut mutationnel BRAF, statut ECOG (témoignant de la sévérité de l'état du patient) et durée du traitement.

### *Exploration des sources d'hétérogénéité et d'incohérence*

En ce qui concerne les caractéristiques des patients, les auteurs discutent les distributions dans les différents bras des essais en termes de statut mutationnel BRAF et de score ECOG. Huit études ne rapportaient pas le score ECOG alors que parmi les études où il était mentionné, la majorité des patients avaient un score de 0 ou 1 et moins de 30% des patients un score égal à 2 ou plus. Compte tenu que le score ECOG est considéré être une covariable d'interaction avec l'effet traitement, des analyses de sensibilité ont été réalisées en excluant les essais où cette information n'était pas rapportée.

En dehors du score ECOG, les auteurs ne présentent pas les potentielles covariables d'interaction avec le traitement ni par conséquent, leurs distributions dans les différentes études. Les critères d'inclusion et de non-inclusion des patients dans les différentes études ne sont pas non plus rapportés, ce qui ne permet pas d'évaluer la comparabilité des populations de patients des différents essais.

En ce qui concerne les caractéristiques des études, les auteurs ne rapportent pas la qualité méthodologique des essais (méthode de randomisation correcte, d'allocation du traitement, essais en ouvert ou en aveugle, méthode de maintien de l'aveugle, méthode d'évaluation du critère de jugement, possibilité de cross-over etc.). Il semble cependant que l'évaluation de la validité interne des études ait été faite compte tenu que des analyses de sensibilité ont été

conduites en excluant les essais avec un risque élevé de biais mais ni la méthode d'évaluation des risques de biais ni son résultat ne sont rapportés.

**Tableau 3.** Essais inclus dans les réseaux de la méta-analyse (scénario 5)

Etude	Réseau	Bras de traitement	Nombre de patients randomisés	Hommes n (%)	Médiane d'âge (années) (étendue)	Score ECOG, n (%)			Médiane de durée de traitement, (étendue)
						ECOG 0	ECOG 1	ECOG ≥2	
Robert et al, 2015c <b>KEYNOTE-006</b>	SG et SSP	PB2W	279	161 (57,7)	61	196 (70,3)	83 (29,7)	NR	NR
		PB3W	277	174 (62,8)	63	189 (68,2)	88 (31,8)	NR	
Larkin et al, 2015 <b>CheckMate 067</b>	SSP	NIVO	316	202 (63,9)	59 (moyenne)	238 (75,3)	77 (24,4)	1 (0,3)	Nombre de doses: 15 (range: 1-38)
		IPI.NIVO	314	206 (65,6)	59 (moyenne)	230 (73,2)	83 (26,4)	0 (0,0)	Nombre de doses d'IPI : 4 (1-4) Nombre de doses de NIVO : 4 (1-39)
		IPI 3	315	202 (64,1)	61 (moyenne)	224 (71,1)	91 (28,9)	0 (0,0)	Nombre de doses d'IPI :4 (1-4)
Postow et al, 2015 , Hodi et al, 2015 <b>CheckMate 069</b>	SSP	IPI.NIVO	95	66	64 (27-87)	79 (83)	14 (15)	2 (2)	NR
		IPI	47	68	67 (31-80)	37 (79)	10 (21)	0 (0)	
Robert et al, 2015b <b>Checkmate 066</b>	SG et SSP	NIVO	210	121 (57,6)	64	148 (70,5)	60 (28,6)	1 (0,5)	NR
		DTIC	208	125 (60,1)	66	121 (58,2)	84 (40,4)	3 (1,4)	
Robert et al, 2011, Maio et al, 2013 <b>CA184-024</b>	SG et SSP	DTIC.IPI	250	60,8	57,5 (moyenne)	177 (70,8)	73 (29,2)	NR	NR
		DTIC	252	59,1	56,4 (moyenne)	179 (71,0)	73 (29,0)	NR	
Hersch et al, 2011	SG	DTIC.IPI	40						
		IPI	36						
Long et al, 2014, Long et al, 2015 <b>COMBI-d</b>	SG et SSP	DB.TM2mg	211	111 (53)	55,0	155 (73)	55 (26)	NR	NR
		DB	212	114 (54)	56,5	150 (71)	61 (29)	NR	
Robert et al, 2015a	SG et SSP	DB.TM2mg	352	59	55	248/350 (71)	102/350 (29)	NR	Durée de traitement : 10 mois
		VM	352	51	54	248/352 (70)	104/352 (30)	NR	Durée de traitement : 6 mois
Flaherty et al, 2012a	SG et SSP	DB	54	29 (54,0)	50	34 (63,0)	20 (37,0)	NR	NR
		DB.TM1mg	54	30 (56,0)	49	38 (70,0)	16 (30,0)	NR	

COTELLIC® (Cobimetinib) – Avis d'efficacité

		DB.TM2mg	54	34 (63,0)	58	35 (65,0)	19 (35,0)	NR	
Hauschild et al, 2012, Hauschild et al, 2013 <b>BREAK-3</b>	SG et SSP	DB	187	60	53	124 (66)	63 (33)	NR	Durée de suivi: 4,9 mois
		DTIC	63	59	50	44 (70)	16 (25)	NR	
Chapman et al, 2011, Chapman et al, 2012, McArthur et al, 2014 <b>BRIM-3</b>	SG et SSP	VM	337	59	56	229 (68,0)	108 (32,0)	0	NR
		DTIC	338	54	52	230 (68,0)	108 (32,0)	0	
Larkin et al. 2014 <b>CoBRIM</b>	SG et SSP	VM	248	56	55	164/244 (67)	80/244 (33)	0	NR
		VM.Cobi	247	59	56	184/243 (76)	58/243 (24)	1/243 (<1%)	
Flaherty et al. 2012b	SG et SSP	TM	214	120 (56,0)	55	136 (64,0)	78 (36,0)	NR	NR
		chimiothérapie (DTIC ou Paclitaxel)	108	53 (49,0)	54	69 (64,0)	39 (36,0)	NR	
Daponte et al. 2013	SG et SSP	DTIC.FM	67	42 (66)	54	45 (70)	16 (25)	2 (3)	NR
		DTIC.FM.IFN	69	35 (51)	50	52 (76)	12 (18)	4 (6)	
		DTIC	71	42 (60)	59	55 (79)	14 (20)	1 (1)	
		DTIC.IFN	62	38 (66)	56	41 (71)	15 (26)	1 (2)	
Kaufmann et al. 2005	SG et SSP	TMZ	146	64,0	56,0	NR	NR	NR	3 cycles
		TMZ.IFN	148	59,4	54,5	NR	NR	NR	
Middleton et al. 2000	SG et SSP	DTIC	149	54	59	78 (52,0)	56 (38,0)	14 (9,0)	2 cycles
		TMZ	156	63	59	90 (58,0)	51 (33,0)	14 (8,6)	
Patel et al. 2011	SG et SSP	TMZ	429	58	NR	302 (70)	127 (30)	NR	NR
		DTIC	430	59	NR	294 (68)	136 (32)	NR	
Danson et al. 2003	SG	TMZ	59	37 (63)	55	NR	NR	NR	NR
		TMZ.IFN	62	37 (60)	58	NR	NR	NR	NR
		TMZ.THAL	60	30 (50)	59	NR	NR	NR	NR
Bafaloukos et al. 2005	SG	TMZ	62	28 (45)	64 (19-85)	36 (58)	25 (40)	1 (2)	217 cycles au total, Cycle / patient 1 à ≥ 6
		TMZ.DDP	65	32 (49)	53 (22-79)	37 (57)	24 (37)	4 (6)	267 cycles au total, Cycle / patient 1 à ≥ 6
Bajetta et al. 1994	SG	DTIC	82	52	54 (moyenne)	49 (60)	28 (34)	5 (6)	Chimiothérapie administrée pour un maximum de 8 cycles
		DTIC.INF	84	51	54 (moyenne)	43 (51)	33 (39)	8 (10)	
		DTIC.INF.mixed	76	59	51 (moyenne)	51 (67)	22 (29)	3 (4)	

COTELLIC® (Cobimetinib) – Avis d'efficacité

Falkson et al. 1991	SG	DTIC	32	74,2	58	28/31 (90,3)	3 /31 (9,7)	NR	NR
		DTIC.INF	32	60,0	49	26/30 (86,7)	4/30 (13,3)	NR	NR
Falkson et al. 1998	SG	DTIC	69	62	54,7 (moyenne)	48 (70)	21 (30)	0	NR
		DTIC.INF	68	62	56,4 (moyenne)	38 (56)	26 (38)	4 (6)	NR
		DTIC.TMX	66	62	53,8 (moyenne)	42 (64)	19 (29)	5 (8)	NR
		DTIC.IFN.TMX	68	63	52,5 (moyenne)	32 (47)	34 (50)	2 (3)	NR
Thomson et al. 1993	SG	DTIC	87	59 (71)	50	52 (63)	27 (33)	4 (5)	NR
		Mixed DTIC.INF	89	58 (67)	53	47 (54)	34 (39)	6 (7)	NR
Young et al. 2001	SG	DTIC	31	12 (39)	57	11 (35)	17 (55)	3 (10)	NR
		DTIC.INF	30	19 (63)	57	9 (30)	12 (40)	9 (30)	NR
Cocconi et al. 1992	SG	DTIC	55	62	60	NR	NR	6/52 (12)	NR
		DTIC.TMX	62	52	58	NR	NR	5/60 (8)	NR
Avril et al. 2004	SG	FM	112	69 (61,6)	56,5 (25-79)	72 (64,3)	38 (33,9)	2 (1,8)	2 cycles de chimiothérapie puis traitement de maintenance toutes les 4 semaines pour les patients sans progression
		DTIC	117	75 (64,1)	55,0 (18-77)	80 (68,4)	33 (28,2)	3 (2,6)	

**Notes.** Toutes les caractéristiques, étude et patients, rapportées par les auteurs de la méta-analyse sont rapportées dans ce tableau à l'exception du statut mutationnel BRAF.

**Abréviations.** DB, dabrafenib; DB.TM1mg, dabrafenib plus trametinib 1mg; DB.TM2mg, dabrafenib plus trametinib 2mg; DTIC, dacarbazine; DTIC.FM, dacarbazine plus fotemustine; DTIC.IFN, dacarbazine plus interféron; DTIC.IFN.FM, dacarbazine plus interféron plus fotemustine; DTIC.IFN.TMX, dacarbazine plus interféron plus tamoxifène; DTIC.IPI, dacarbazine plus ipilimumab; DTIC.TMX, dacarbazine plus tamoxifène FM, fotemustine; IPI, ipilimumab; NIVO, nivolumab; OS, overall survival; PB2W, pembrolizumab (twice weekly); PB3W, pembrolizumab (three times weekly); TM2mg, trametinib 2mg; TMZ, temozolomide; TMZ.DDP, temozolomide plus cisplatine; TMZ.IFN, temozolomide plus interféron; TMZ.THAL, temozolomide plus thalidomide; VM, vemurafenib; VM.Cobi, vemurafenib plus cobimetinib

### Principe et mise en œuvre de la méta-analyse

Une méta-analyse bayésienne a été conduite pour comparer de manière indirecte les effets des traitements des interventions en compétition pour l’ensemble des critères de la revue systématique. Elle a été mise en œuvre en utilisant le logiciel JAGS. Les auteurs rapportent le nombre de simulations (140 000 dont 70 000 pour la période de rodage), le nombre de chaînes ( $n=3$ ) et les outils mobilisés pour étudier la convergence des simulations afin de s’assurer que les distributions issues de la simulation correspondent aux distributions a posteriori des paramètres.

Concernant la cohérence des réseaux, celle-ci n’a pu être étudiée que pour l’unique boucle fermée des deux réseaux qui impliquait 5 études et 4 traitements : vemurafenib, dabrafenib, DTIC et l’association trametinib-dabrafenib, L’incohérence a été testée par la méthode de Bucher. Les p-value des tests étaient inférieures à 10% (0,50 pour la survie sans progression et de 0,38 pour la survie globale) : il n’a donc pas été mis en évidence d’incohérence entre les estimations issues des comparaisons directes et indirectes.

Des modèles à effets fixes et à effets aléatoires ont été testés. Dans le modèle à effets aléatoires, la variance inter-études a été considérée être la même quelles que soient les interventions comparées. Les auteurs argumentent en faveur du choix du modèle à effets fixes compte tenu du petit nombre d’essais alimentant les comparaisons deux à deux et disponibles pour estimer la variance inter-études du réseau. Le critère DIC a été utilisé pour comparer la qualité d’ajustement des modèles aux données au regard du nombre de paramètres du modèle et ceci a conduit à la sélection du modèle à effets fixes.

Les auteurs ont considéré deux approches : le modèle à risques proportionnels (noté modèle PH pour Proportionnal Hazard) et le modèle à temps accéléré (noté modèle AFT pour Accelerated Failure Time). Le modèle à temps accéléré permet d’estimer l’effet traitement en termes de facteur d’accélération inverse, noté  $1/AFT$ , représentant la quantité par laquelle la survie dans le bras traitement est accélérée ou ralentie par rapport à la survie dans le bras de référence. La survie a été ici modélisée par une loi Gamma généralisée.

Ces deux approches supposent un effet traitement constant avec le temps. Le modèle PH suppose que l’hypothèse de proportionnalité des HR soit vérifiée pour tous les essais et le modèle AFT que l’effet traitement multiplicatif sur le temps de survie soit constant au cours du temps.

Une méta-analyse réalisée en 2014 par Bexelius et al. dans le mélanome avancé a comparé ces deux modèles et d’après les auteurs, montrait que le modèle AFT était mieux adapté aux données que le modèle PH. Ce travail n’a pas fait l’objet d’une publication et peu d’éléments sont communiqués sur cette méta-analyse : seul un résumé de conférence est disponible. Pour évaluer si les hypothèses sous-tendant les modèles étaient respectées, des diagnostics graphiques ont été faits à partir :

- des graphes de la fonction de risques cumulés en fonction du temps (sur l’échelle log) pour le modèle PH : si les risques sont proportionnels alors les courbes sont parallèles ;
- des graphes des quantiles des temps de survie du bras expérimental vs bras contrôle pour le modèle AFT (Q-Q plots) : si l’hypothèse du modèle AFT est vérifiée alors les points sont alignés sur la première bissectrice.

Ces graphiques sont rapportés pour la survie globale et la survie sans progression (annexe B du rapport de la méta-analyse, pp 97 à 102) pour 13/16 études du réseau de SSP et 19/24 études du réseau de SG (cf. Tableau 4).

**Tableau 4.** Disponibilité des graphes diagnostic sur la vérification des hypothèses des modèles PH et AFT

	SSP		SG	
	PH	AFT	PH	AFT
Bexelius et al.	7	7	14	14
Méta-analyse	6	7	5	5
Total *	13/16	14/16	19/24	19/24

Notes, \*Nombre d’études « diagnostiquées » / nombre d’études incluses au total

Au vu de ces graphes, les auteurs concluent que l'hypothèse sous-jacente au modèle AFT est mieux respectée que celle du modèle PH et préconisent l'utilisation du modèle AFT.

#### *Reconstitution des données individuelles à partir des courbes de Kaplan Meier des essais*

Pour calculer les facteurs d'accélération et les HR qui n'étaient pas rapportés systématiquement dans les études, les auteurs ont utilisé les courbes de Kaplan-Meier des publications pour reconstituer les données individuelles des patients. La méthode utilisée était celle de Guyot et al. Lorsque ces informations étaient disponibles, le nombre de patients à risque à chaque intervalle étaient utilisés dans l'algorithme de calcul.

#### *Résumés des effets traitements relatifs*

Les auteurs rapportent l'inverse du facteur d'accélération de telle sorte que le résultat puisse être interprété comme celui d'un modèle PH : l'inverse du facteur accélération inférieur à 1 signifiant une survie plus longue avec le nouveau traitement qu'avec le contrôle est donc à interpréter comme un HR inférieur à 1 qui traduit un risque d'événement (décès ou progression) plus faible avec le nouveau le traitement.

#### *Estimations des effets traitements relatifs en termes de survie sans progression*

Le réseau pour la SSP est constitué de 16 essais (cf. Figure 2) :

- 6 essais sur les thérapies ciblées :
  - l'essai cobimetinib-vemurafenib vs vemurafenib (coBRIM)
  - l'essai trametinib-dabrafenib vs vemurafenib (Combi-v)
  - les deux essais trametinib-dabrafenib vs dabrafenib (Combi-d et Flaherty 2012a)
  - les deux essais vemurafenib et dabrafenib vs DTIC (BRIM-3 et BREAK-3, respectivement)
- 4 essais sur les anti-PD1 dont 1 à 3 bras :
  - l'essai pembrolizumab vs ipilimumab (KEYNOTE-006)
  - l'essai nivolumab vs DTIC (Checkmate 066)
  - l'essai nivolumab vs nivolumab-ipilimumab vs ipilimumab (Checkmate 067)
  - l'essai nivolumab-ipilimumab vs ipilimumab (Checkmate 069)
- 1 essai ipilimumab-DTIC vs DTIC (CA184-024)
- 5 essais sur des traitements non pris en compte dans le modèle médico-économique, soit temozolomide, DTIC en association à l'interféron ou d'autres chimiothérapies et trametinib en monothérapie. Quatre de ces essais avaient pour comparateur la chimiothérapie DTIC (2 essais sur la temozolomide, 1 trametinib en monothérapie et 1 essais multibras évaluant les associations DTIC-interféron, DTIC-fotémustine, DTIC-interferon-fotémustine,) et 1 essai évaluant témozolomide vs témozolomide-interferon.

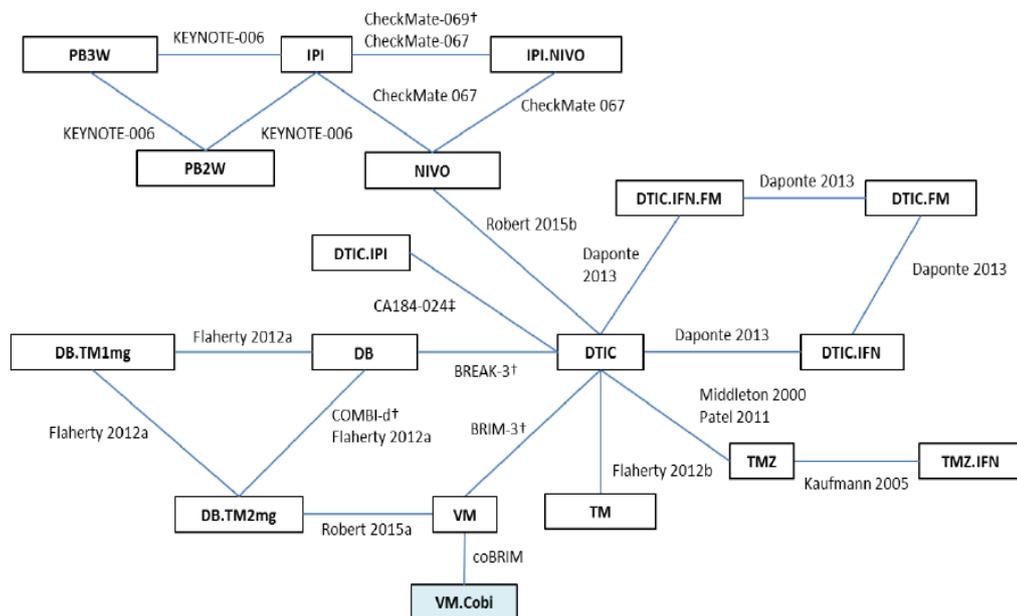
L'ensemble des essais constituant ce réseau sont rapportés dans le tableau x avec leurs principales caractéristiques.

Au total, 5/16 essais (31%) de ce réseau portent sur des traitements non pris en compte dans le modèle qui sont évalués par rapport à la chimiothérapie (4/5 vs DTIC). Le bras contrôle permettant de mettre en relation les essais sur les immunothérapies avec les essais sur les thérapies ciblées, est le bras DTIC de l'essai Checkmate 066 sur nivolumab.

Dans la majorité des cas, un seul essai est disponible par comparaison deux à deux. Une seule boucle fermée existe au sein de ce réseau permettant de tester sa cohérence. Elle est constituée de 5 essais et de 4 traitements : DTIC-vemurafenib- trametinib en association à dabrafenib-

dabrafenib en monothérapie. Comme mentionné précédemment, le test n'a pas mis en évidence d'incohérence.

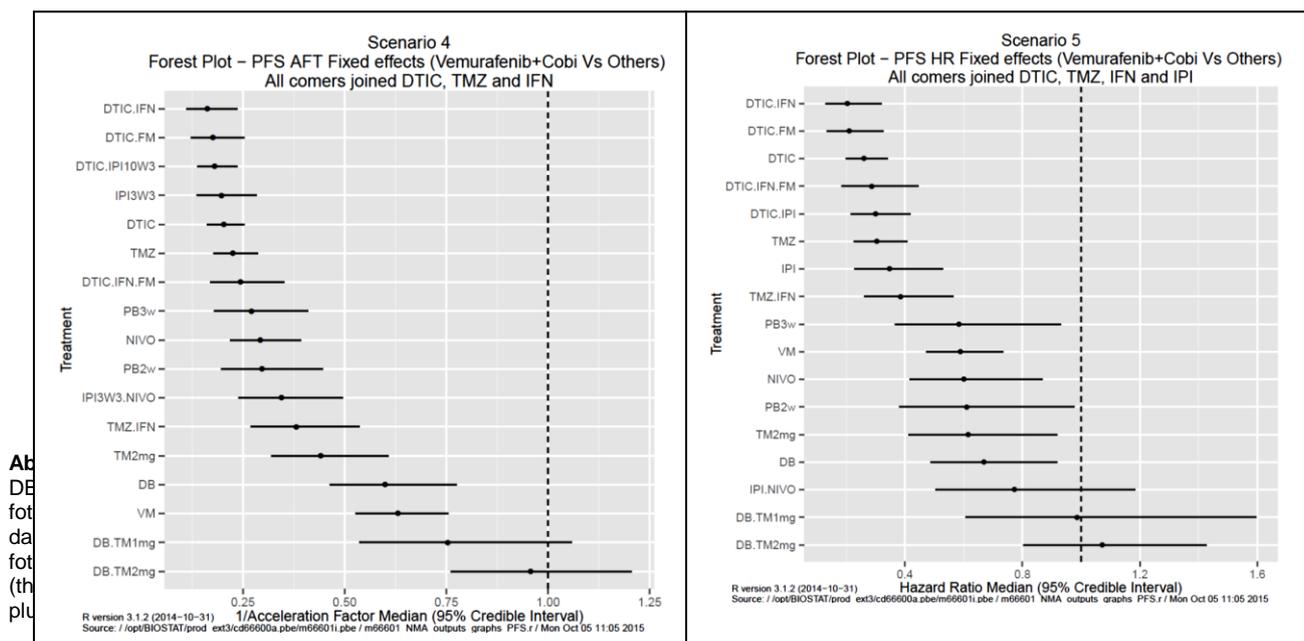
**Figure 2.** Réseau de la méta-analyse pour la survie sans progression



Abbreviations: DB, dabrafenib; DB.TM1mg, dabrafenib plus trametinib 1mg; DB.TM2mg, dabrafenib plus trametinib 2mg; DTIC, dacarbazine; DTIC.FM, dacarbazine plus fotemustine; DTIC.IFN, dacarbazine plus interferon; DTIC.IFN.FM, dacarbazine plus interferon plus fotemustine; DTIC.IPI, dacarbazine plus ipilimumab; IFN, interferon; IPI, ipilimumab; NIVO, nivolumab; PB2W, pembrolizumab (twice weekly); PB3W, pembrolizumab (three times weekly); PFS, progression free survival; TM, trametinib; TMZ, temozolomide; TMZ.IFN, temozolomide plus interferon; VM, vemurafenib; VM.Cobi, vemurafenib plus cobimetinib  
 † Trial names with more than one publication reporting data for the same trial

Les effets traitements de cobimetinib-vemurafenib vs les autres traitements estimés par la méta-analyse soit en termes de facteur d'accélération inverse (modèle AFT) ou de HR (modèle PH) sont présentés dans les forest-plots Figure 3.

**Figure 3.** Estimations des effets relatifs de survie sans progression de cobimetinib-vemurafenib vs autres traitements en termes de 1/AFT (à gauche) ou HR (à droite)



Ab  
DE  
fo  
da  
fo  
(th  
pl

Les estimations des effets traitements uniquement pour les traitements intégrés dans le modèle médico-économique sont rapportés Tableau 5. Il est à noter que seul le bras pembrolizumab à la posologie de 10 mg/kg toutes les trois semaines de l'essai KEYNOTE-006 est pris en compte. Les résultats rapportés sont : le facteur d'accélération inverse (1/AFT) estimé par le modèle AFT et les HR estimés par le modèle PH. Les distributions a posteriori de ces deux paramètres sont décrites en termes de médiane et d'intervalle de crédibilité à 95%,

**Tableau 5.** Estimations de l'effet traitement de cobimetinib-vemurafenib (noté VM.Cobi) vs les autres traitements sur la survie sans progression

	Survie sans progression	
	1/AFT	HR
VM.Cobi vs DTIC	0,20 [0,16-0,25]	0,26 [0,20-0,34]
VM.Cobi vs Trametinib-dabrafenib	0,96 [0,76-1,21]	1,07 [0,80-1,43]
VM.Cobi vs Vemurafenib	0,63 [0,53-0,75]	0,59 [0,47-0,73]
VM.Cobi vs Dabrafenib	0,60 [0,46-0,77]	0,67 [0,49-0,92]
VM.Cobi vs Pembrolizumab (q3w)	0,27 [0,18-0,41]	0,58 [0,37-0,93]
VM.Cobi vs Nivolumab	0,29 [0,22-0,39]	0,60 [0,42-0,87]
VM.Cobi vs Nivolumab-ipilimumab	0,34 [0,24-0,50]	0,77 [0,50-1,18]

Ces résultats sont également rapportés vs chimiothérapie DTIC (cf. Tableau 6) pour une meilleure lisibilité, DTIC étant le comparateur historique dans la pathologie et le bras contrôle du plus grand nombre d'essais dans la méta-analyse.

**Tableau 6.** Estimations des effets des traitements vs DTIC sur la survie sans progression

	Survie sans progression	
	1/AFT	HR
Cobimetinib-vemurafenib vs DTIC	0,20 [0,16-0,25]	0,26 [0,20-0,34]
Trametinib-dabrafenib vs DTIC	0,21 [0,18-0,25]	0,24 [0,20-0,30]
Vemurafenib vs DTIC	0,32 [0,28-0,37]	0,44 [0,38-0,51]
Dabrafenib vs DTIC	0,34 [0,28-0,41]	0,39 [0,31-0,49]
Pembrolizumab (q3w) vs DTIC	0,75 [0,53-1,06]	0,45 [0,30-0,65]
Nivolumab vs DTIC	0,69 [0,58-0,84]	0,43 [0,34-0,56]
Nivolumab-ipilimumab vs DTIC	0,59 [0,44-0,79]	0,34 [0,24-0,47]

En termes de facteur 1/AFT, on note un effet traitement sur la survie sans progression vs chimiothérapie :

- de l'ordre de 0,20 en moyenne pour les deux associations de thérapies ciblées ;
- de l'ordre de 0,30 pour les deux anti-BRAF en monothérapie ;
- de l'ordre de 0,70 pour les deux anti-PD1 en monothérapie, donc très inférieur à celui des thérapies ciblées même en monothérapie ;
- de l'ordre de 0,60 pour nivolumab en association à ipilimumab.

En termes de rapport de risques instantanés (HR), on note un effet traitement sur la survie sans progression vs chimiothérapie :

- de l'ordre de 0,25 pour les deux associations de thérapies ciblées ;
- de l'ordre de 0,40 pour les deux anti-BRAF en monothérapie ;
- de l'ordre de 0,45 pour les deux anti-PD1 en monothérapie donc proche de celui des thérapies ciblées en monothérapie ;
- égal à 0,34 pour nivolumab en association à ipilimumab.

### *Estimations des effets traitements relatifs en termes de survie globale*

Le réseau pour estimer les effets traitements relatifs en termes de survie globale est constitué de 24 essais (cf. Figure 4).

Les essais sur les thérapies ciblées sont les mêmes que dans le réseau sur la survie sans progression. Le bras de traitement permettant de connecter les immunothérapies et les thérapies ciblées est le bras DTIC. Compte tenu de l'absence de données de survie globale disponibles dans les essais sur nivolumab et nivolumab-ipilimumab, nivolumab est connecté au réseau par le seul essai Checkmate 066 vs DTIC. Il n'y a plus de connexion via ipilimumab entre pembrolizumab et nivolumab. Pembrolizumab est connecté aux essais des thérapies ciblées via deux comparaisons indirectes : la comparaison ipilimumab vs DTIC-ipilimumab (étude de Hersch 2011) puis la comparaison DTIC-ipilimumab vs DTIC. Aucun essai n'est disponible sur l'association nivolumab-ipilimumab. Au total, ce réseau compte donc :

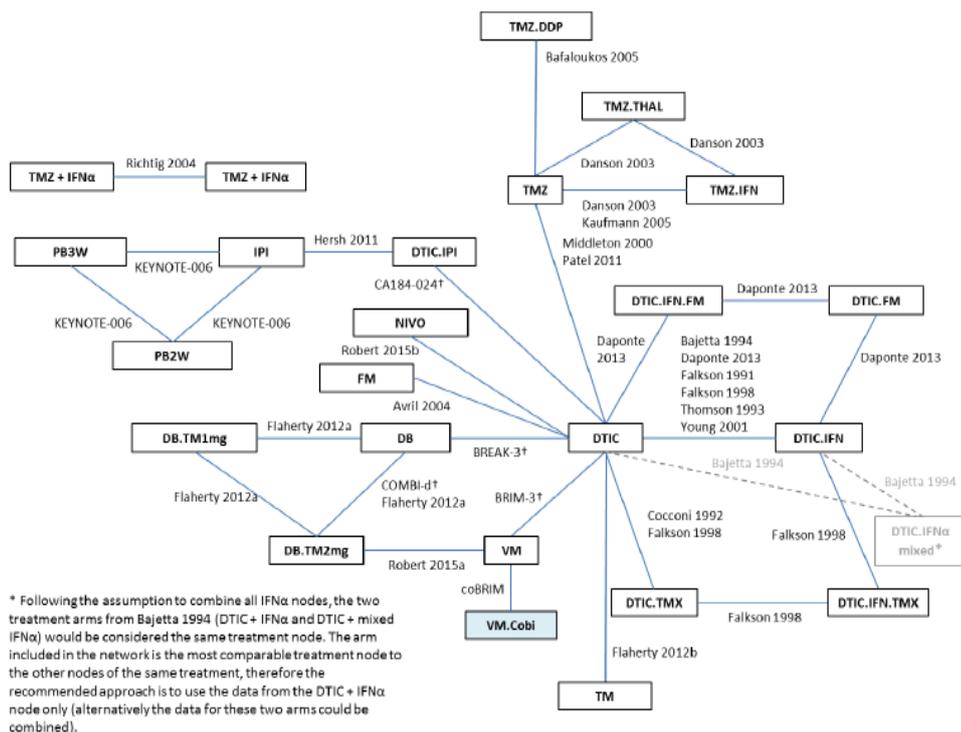
- les 6 essais sur les thérapies ciblées décrits pour le réseau sur la SSP ;
- 2 des 4 essais sur les immunothérapies anti-PD1 : Checkmate 066 évaluant nivolumab vs DTIC et Keynote-006 évaluant pembrolizumab vs ipilimumab ;
- l'essai comparant DTIC-ipilimumab à DTIC (CA184-024) ;
- 1 essai comparant ipilimumab à ipilimumab-DTIC (Hersch 2011) ;
- 14 essais (58%) évaluant des interventions non prises en compte dans le modèle médico-économique : temozolomide seul et en association, DTIC en association et trametinib en monothérapie.

Par rapport au réseau sur la survie sans progression, ce réseau comprend :

- 2 études en moins sur les anti-PD1 ;
- 1 étude en plus (Hersch 2011) comparant ipilimumab à ipilimumab + chimiothérapie, pour laquelle seules des données de survie globale sont disponibles ;
- 9 études de plus que celui de la survie sans progression sur des études comparant des chimiothérapies associées entre elles ou associées à de l'interféron mais qui ne sont pas des comparateurs du modèle médico-économique.

Comme pour le réseau sur la survie sans progression, un seul essai alimente quasiment dans tous les cas les comparaisons deux à deux du réseau. Une seule boucle fermée permet de tester l'incohérence du réseau : DTIC-VM-DB.TM2-DB.

Figure 4. Réseau de la méta-analyse pour la survie globale

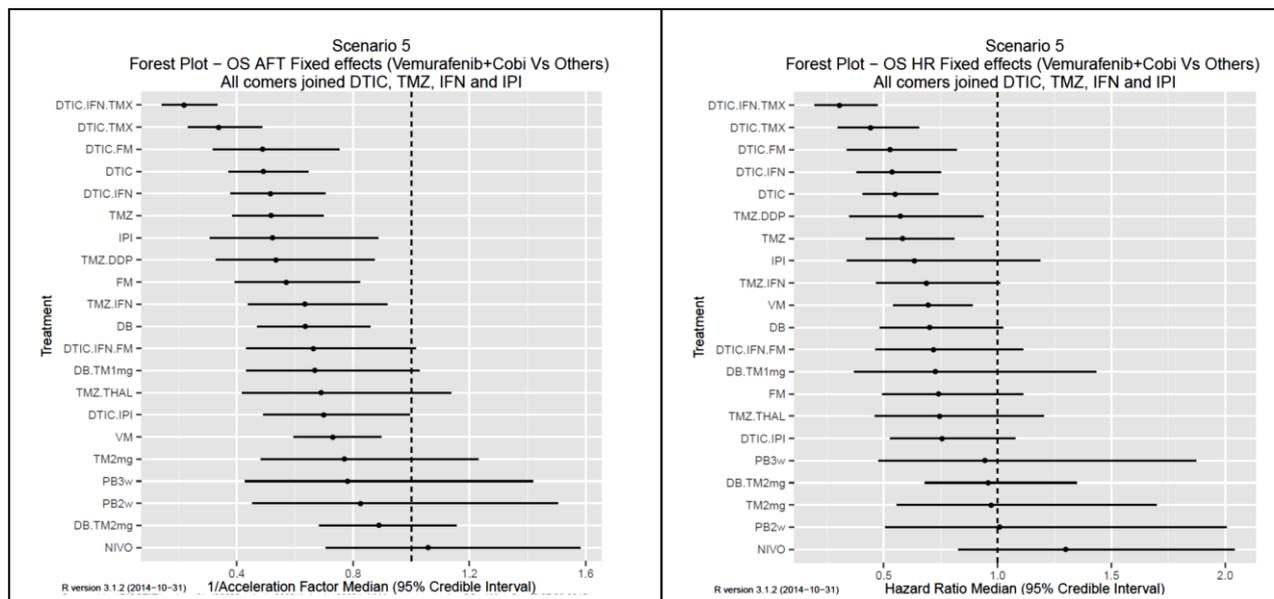


Abbreviations: DB, dabrafenib; DB.TM1mg, dabrafenib plus trametinib 1mg; DB.TM2mg, dabrafenib plus trametinib 2mg; DTIC, dacarbazine; DTIC.FM, dacarbazine plus fotemustine; DTIC.IFN, dacarbazine plus interferon; DTIC.IFN.FM, dacarbazine plus interferon plus fotemustine; DTIC.IFN.TMX, dacarbazine plus interferon plus tamoxifen; DTIC.IPI10W3, dacarbazine plus ipilimumab 10 mg every 3 weeks; DTIC.TMX, dacarbazine plus tamoxifen FM, fotemustine; IPI, ipilimumab; NIVO, nivolumab; OS, overall survival; PB2W, pembrolizumab (twice weekly); PB3W, pembrolizumab (three times weekly); TM2mg, trametinib 2mg; TMZ, temozolomide; TMZ.DDP, temozolomide plus cisplatin; TMZ.IFN, temozolomide plus interferon; TMZ.THAL, temozolomide plus thalidomide; VM, vemurafenib; VM.Cobi, vemurafenib plus cobimetinib

† Trial names with more than one publication reporting data for the same trial

Les effets traitements en termes de survie globale de cobimetinib-vemurafenib vs les autres traitements obtenus par les deux modèles de la méta-analyse sont représentés graphiquement par les forest-plots de la Figure 5 avec, à gauche, les estimations de l'inverse du facteur accélération et à droite, les estimations des HR.

Figure 5. Estimations de l'effet relatif de survie globale de cobimetinib-vemurafenib vs autres traitements en termes de 1/AFT (à gauche) ou HR (à droite)



**Abréviations.** AFT, accelerated time failure; Crl, credible interval; DB, dabrafenib; DB.TM1mg, dabrafenib plus trametinib 1mg; DB.TM2mg, dabrafenib plus trametinib 2mg; DIC, deviance information criterion; DTIC, dacarbazine; DTIC.FM, dacarbazine plus fotemustine; DTIC.IFN, dacarbazine plus interferon; DTIC.IFN.FM, dacarbazine plus interferon plus fotemustine; DTIC.IFN.TMX, dacarbazine plus interferon plus tamoxifen; DTIC.IPI, dacarbazine plus ipilimumab; DTIC.TMX, dacarbazine plus tamoxifen FM, fotemustine; IPI, ipilimumab; NIVO, nivolumab; OS, overall survival; PB2W, pembrolizumab (twice weekly); PB3W, pembrolizumab (three times weekly); TM2mg, trametinib 2mg; TMZ, temozolomide; TMZ.DDP, temozolomide plus cisplatine; TMZ.IFN, temozolomide plus interferon; TMZ.THAL, temozolomide plus thalidomide; VM, vemurafenib; VM.Cobi, vemurafenib plus cobimetinib

Les estimations des effets traitements (1/AFT et HR) uniquement pour les traitements intégrés dans le modèle médico-économique sont rapportés Tableau 7 (effets relatifs de cobimetinib-vemurafenib vs les autres traitements).

**Tableau 7.** Estimations de l'effet traitement de l'association cobimetinib-vemurafenib (noté VM.Cobi) vs les autres traitements sur la survie sans progression

	Survie globale	
	1/AFT	HR
VM.Cobi vs DTIC	0,49 [0,37-0,65]	0,55 [0,41-0,74]
VM.Cobi vs Trametinib-dabrafenib	0,89 [0,68-1,16]	0,96 [0,68-1,35]
VM.Cobi vs Vemurafenib	0,73 [0,59-0,90]	0,70 [0,54-0,89]
VM.Cobi vs Dabrafenib	0,63 [0,47-0,86]	0,70 [0,48-1,02]
VM.Cobi vs Pembrolizumab (q3w)	0,78 [0,43-1,42]	0,94 [0,48-1,87]
VM.Cobi vs Nivolumab	1,06 [0,71-1,58]	1,30 [0,83-2,04]
VM.Cobi vs Nivolumab-ipilimumab	Non disponible	Non disponible

De même, ces résultats sont rapportés vs chimiothérapie DTIC (cf. Tableau 8) pour une meilleure lisibilité.

**Tableau 8.** Estimations des effets des traitements vs DTIC sur la survie globale

	Survie globale	
	1/AFT	HR
Cobimetinib-vemurafenib vs DTIC	0,49 [0,37-0,65]	0,55 [0,41-0,74]
Trametinib-dabrafenib vs DTIC	0,55 [0,44-0,69]	0,57 [0,44-0,75]
Vemurafenib vs DTIC	0,67 [0,56-0,81]	0,79 [0,67-0,94]
Dabrafenib vs DTIC	0,77 [0,61-0,98]	0,78 [0,58-1,05]
Pembrolizumab (q3w) vs DTIC	0,63 [0,37-1,07]	0,58 [0,31-1,08]
Nivolumab vs DTIC	0,46 [0,35-0,62]	0,42 [0,30-0,59]
Nivolumab-ipilimumab vs DTIC	Non disponible	Non disponible

En termes de facteur 1/AFT, on note un effet traitement sur la survie globale vs chimiothérapie :

- du même ordre de grandeur pour les associations de thérapies ciblées et nivolumab (de l'ordre de 0,50 en moyenne avec des intervalles de crédibilité à 95% compris entre 0,35 et 0,70) ;
- de l'ordre de 0,60 pour pembrolizumab mais marqué par une très forte incertitude (intervalle de crédibilité compris entre 0,4 et 1) ;
- de l'ordre de 0,7-0,8 pour les anti-BRAF en monothérapie avec là encore une incertitude importante.

En termes de HR vs DTIC, il est retrouvé la même tendance qu'avec le modèle AFT, sauf que l'effet traitement le plus important est observé avec nivolumab : 0,4 [0,3-0,6]. Ce résultat est comparable à celui de l'essai Checkmate 066 (HR de 0,42 [0,25-0,73]). Pour les autres traitements, on observe :

- HR de l'ordre de 0,6 pour les associations de thérapies ciblées et pembrolizumab avec une forte incertitude pour pembrolizumab ;
- HR de l'ordre de 0,8 pour les anti-BRAF en monothérapie.

### Analyse critique

Concernant la revue systématique de littérature, celle-ci a été bien menée, selon une méthodologie conventionnelle. Il manque néanmoins une description de la qualité méthodologique des études sélectionnées.

Les hypothèses cliniques posées pour regrouper les bras de traitements et créer un réseau connecté sont justifiées et référencées. Il est à noter que plus de la moitié des essais inclus dans ces réseaux (n=14) portent sur des traitements qui ne sont pas des comparateurs du modèle médico-économique, notamment des anciens traitements comme les associations de chimiothérapies (DTIC, témozolomide, tamoxifène) et d'interféron. Parmi ces essais, la plupart (n=11) sont antérieurs à 2010. Bien qu'il soit recommandé d'inclure le plus de preuves cliniques disponibles dans la méta-analyse pour réduire l'incertitude sur les estimations, il est possible que ces essais, potentiellement conduits dans des conditions éloignées de la prise en charge actuelle, augmente le risque d'incohérence du réseau<sup>14</sup>. Les auteurs ne discutent pas ce point. Il aurait été intéressant de disposer des résultats d'une analyse de sensibilité excluant ces essais.

Les auteurs n'exposent pas clairement a priori quelles sont les variables attendues avoir une interaction avec les traitements, en dehors du score ECOG. Il manque notamment la comparaison des critères de sélection des patients dans les essais et la présentation de la qualité méthodologique des essais. Pour les comparaisons de traitements pour lesquelles plusieurs essais sont disponibles, l'exploration des potentielles sources d'hétérogénéité est insuffisante. Les analyses de sensibilité conduites en excluant les essais où le score ECOG n'était pas rapporté et les essais à fort risque de biais, ne mettent pas en évidence de différence par rapport à l'analyse de référence. Cependant, au vu du peu d'éléments rapportés sur les sources possibles d'hétérogénéité, il est difficile de conclure, sur la base de ces résultats, à l'absence d'hétérogénéité inter-études et à la cohérence des réseaux.

La méthodologie de la méta-analyse bayésienne est bien décrite. Les paramètres de simulations sont rapportés. La justification du choix du modèle à effets fixes est recevable. L'incohérence du réseau a été testée mais compte tenu qu'une seule boucle fermée existe au sein du réseau, l'exploration de sa cohérence est très limitée. Concernant le choix du modèle de survie PH ou AFT, les auteurs concluent sur la base des graphes diagnostics à l'utilisation du modèle AFT. Il semble cependant difficile de conclure de façon catégorique au vu de ces graphes. L'hypothèse de rapport de risque constant n'est effectivement pas vérifiée pour plusieurs essais, notamment les essais sur les immunothérapies, mais l'hypothèse d'un effet multiplicatif constant n'est pas non plus vérifiée dans plusieurs essais. En conclusion, les hypothèses des deux types d'approches ne sont pas vérifiées. **Au vu de ces résultats, les approches statistiques mobilisées ne semblent pas adaptées et un modèle prenant en compte des effets traitements non constants au cours du temps aurait été mieux adapté.**

L'analyse nécessitait de reconstituer les données individuelles à partir des courbes de Kaplan-Meier des publications. La méthode utilisée (Guyot et al.) posant problème pour estimer la variance des paramètres de survie lorsque le nombre de sujets à risques n'est pas disponible, il était attendu une discussion des auteurs sur les potentiels biais liés à cette limite. Les auteurs ont cependant comparé les HR rapportés dans les essais vs ceux calculés à partir des données individuelles reconstituées. Cette comparaison a été effectuée pour 12 des 24 essais sur la SG et 13 des 16 essais sur la SSP : les intervalles de confiance étaient bien superposables avec des estimations ponctuelles très voisines.

<sup>14</sup> Cooper NJ, Sutton AJ, Achana F, Welton NJ. RFP Toipc: use of network meta-analysis to inform clinical parameters in economic evaluations. Report for the CADTH. June 2015

<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/RFP%20Topic-%20Use%20of%20Network%20Meta-analysis%20to%20Inform%20Clinical%20Parameters%20in%20Economic%20Evaluations.pdf>

**Concernant le réseau pour la survie sans progression (n=16 essais)**, dans la majorité des cas, un seul essai est disponible par comparaison deux à deux, à l’exception de 3 comparaisons directes pour lesquelles 2 essais sont disponibles (trametinib-dabrafenib vs dabrafenib, ipilimumab-nivolumab vs ipilimumab et temolozomide vs DTIC). Une seule boucle fermée existe au sein de ce réseau permettant de tester sa cohérence. Elle est constituée de 5 essais et de 4 traitements : DTIC-vemurafenib- trametinib en association à dabrafenib-dabrafenib en monothérapie. Comme mentionné précédemment, le test n’a pas mis en évidence d’incohérence. Les traitements pembrolizumab et chimiothérapie sont très éloignés dans le réseau et l’effet traitement relatif ne peut être estimé que par des successions de comparaisons indirectes, limitant la validité de l’estimation. Les meilleurs résultats en termes de survie sans progression sont observés avec les associations de thérapies ciblées et ce, quel que soit le modèle statistique utilisé (AFT ou PH). Les estimations produites par le modèle AFT pour les anti-PD1 montrent un effet traitement inférieur à celui des anti-BRAF en monothérapie et relativement proche de celui de la chimiothérapie. Globalement, l’effet traitement des anti-PD1 en termes de facteur 1/AFT est de l’ordre de 0,70 alors qu’il est de 0,20 pour cobimetinib-vemurafenib. Pour pembrolizumab, le facteur 1/AFT vs DTIC est estimé à 0,75 [0,53-1,06], donc non significatif. Si l’on regarde les effets traitements 1/AFT de cobimetinib-vemurafenib vs DTIC et vs nivolumab, on constate que l’effet vs DTIC est de 0,20 [0,16-0,25] et celui vs nivolumab est de 0,29 [0,22-0,39], donc statistiquement non différents. L’utilisation du modèle AFT aboutit à un effet traitement des anti-PD1 vs chimiothérapie moindre par rapport aux résultats exprimés en HR des essais cliniques. L’industriel reconnaît que le modèle AFT sous-estime la SSP des anti-PD1 mais préconise tout de même l’utilisation de ce modèle alors qu’il est favorable à son produit. Ceci est confirmé par les résultats obtenus dans le modèle en termes de proportions de patients dans les trois états du modèle (traces de Markov) qui montrent que la médiane de survie sans progression de la cohorte Nivolumab est de 3,3 mois lorsque les estimations du modèle AFT sont utilisées vs 7,8 mois avec le modèle PH. Cette dernière estimation est plus cohérente avec les résultats des essais disponibles sur nivolumab où la médiane de survie sans progression est de 6,9 mois [IC95% : 4,3-9,5] pour l’essai Checkmate 067 et de 5,1 mois [IC95% : 3,5-10,8] pour l’essai Checkmate 066.

**Concernant le réseau pour la survie globale (n=24 essais)**, comme pour le réseau sur la survie sans progression, un seul essai alimente quasiment dans tous les cas les comparaisons deux à deux du réseau. Une seule boucle fermée permet de tester l’incohérence du réseau : DTIC-VM-DB.TM2-DB. Les mêmes remarques s’appliquent sur la pauvreté du réseau, qui est davantage un réseau d’essais qu’une méta-analyse en réseau. Les résultats des modèles PH et AFT en termes de survie globale sont proches. Il est retrouvé la même tendance : des effets traitements comparables pour les associations de thérapies ciblées et les anti-PD1 ; des effets traitements similaires et plus faibles pour les deux anti-BRAF en monothérapie. Avec le modèle PH, l’effet traitement le plus important est observé avec nivolumab dont le HR vs DTIC est de 0,4 [0,3-0,6], résultat comparable à celui de l’essai Checkmate 066 (HR de 0,42 [0,25-0,73]). Il est à noter que l’incertitude est très importante sur l’estimation de l’effet traitement de pembrolizumab.

Que ce soit pour la survie globale ou pour la survie sans progression, comme mentionné précédemment, les auteurs ne rapportent pas les résultats des comparaisons directes. Cependant, en comparant les estimations des HR disponibles dans les publications et celles issues de la méta-analyse, on constate une cohérence des estimations. Cette comparaison n’est pas possible pour les estimations 1/AFT, cette mesure d’effet n’étant jamais utilisée dans les essais publiés.

En résumé, l’industriel mentionne que le modèle AFT sous-estime la survie sans progression des anti-PD1 mais préconise l’utilisation du modèle AFT compte tenu de la violation de l’hypothèse des risques proportionnels et du meilleur ajustement du modèle AFT aux données. Cependant, il n’est rapporté aucun élément dans le dossier sur la qualité de l’ajustement des modèles aux données (critères de sélection de modèle utilisés et résultats non rapportés). Concernant la violation des hypothèses des modèles, non seulement celle-ci est constatée pour les deux modèles mais elle est plus invalidante pour le modèle AFT. En effet, dans le cas du modèle PH, quand l’hypothèse des risques proportionnels n’est pas vérifiée, il est possible de mettre en œuvre des méthodes pour

améliorer la non-proportionnalité des risques<sup>15</sup> ou développer un modèle avec des variables dépendantes du temps.

Pour mettre en perspective les résultats de la méta-analyse de l’industriel, nous rapportons ici les **résultats de la méta-analyse réalisée par l’agence** norvégienne dans le cadre de son évaluation de l’efficacité relative et l’efficience de l’ensemble des nouveaux traitements dans le mélanome avancé. Ce travail reposait sur une revue systématique de la littérature incluant comme interventions : cobimetinib, dabrafenib, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, trametinib et vemurafenib, utilisés seuls ou en association. Les critères de jugement étaient la SG, la SSP, la qualité de vie et la tolérance. Les auteurs ont évalué les risques de biais pour chaque critère de jugement. La méta-analyse en réseau a été faite avec comme traitement de référence la chimiothérapie DTIC, qui était le comparateur commun le plus fréquent. La mesure de l’effet traitement était, pour la SSP et la SG, le rapport de risques instantanés (HR) vs DTIC. Les auteurs ont, conformément aux recommandations, ordonné les traitements en fonction de leur probabilité d’être le plus efficace en utilisant la méthode d’aire sous la courbe SUCRA (Surface Under the Cumulative Ranking Curve) et ont rapporté séparément les résultats issus des essais, des comparaisons directes, des comparaisons indirectes et des comparaisons mixtes. Dix-sept essais contrôlés randomisés ont été sélectionnés à l’issue de la recherche documentaire, 14 participaient au réseau de la SG et 15 à celui de la SSP. Les auteurs n’ont pas identifié d’incohérence dans les deux réseaux. **Les résultats issus des comparaisons directes et ceux issus de la méta-analyse en réseau étaient similaires.**

Concernant l’efficacité relative des traitements, les auteurs concluent que :

- en termes de survie globale : les immunothérapies anti-PD1 en monothérapie (nivolumab et pembrolizumab) ou en association (nivolumab-ipilimumab) et les associations de thérapies ciblées (cobimetinib-vemurafenib et dabrafenib-trametinib) ont la plus forte probabilité d’avoir de bonnes performances par rapport aux autres traitements (anti-BRAF en monothérapie et chimiothérapie) ;
- en termes de survie sans progression : les associations de thérapies ciblées (trametinib-dabrafenib et cobimetinib-vemurafenib) ont la plus forte probabilité d’avoir de bonnes performances par rapport aux autres traitements.

Les HR vs DTIC utilisés dans le modèle norvégien sont présentés et comparés à ceux estimés par la méthode PH utilisés dans le modèle de l’industriel (cf. Tableau 9 et Tableau 10). Ces résultats sont comparables :

- en termes de survie globale : les HR sont proches, à l’exception de pembrolizumab dont la survie globale est sous-estimée dans la méta-analyse de l’industriel par rapport à la méta-analyse de l’agence norvégienne mais l’incertitude sur ce produit est élevée ;
- en termes de survie sans progression : les mêmes tendances sont observées entre les deux méta-analyses mais avec des tailles d’effets qui diffèrent parfois, notamment une sur-estimation du HR de vemurafenib et de nivolumab dans la méta-analyse de l’industriel.

<sup>15</sup> <http://www.advancedepidemiology.org/time-to-event-data-analysis/>

“If you find that the PH assumption doesn’t hold, you don’t necessarily need to abandon the use of the Cox model. There are options for improving the non-proportionality in the model. For example, you can include other covariates in the model, either new covariates, non-linear terms for existing covariates, or interactions among covariates. Or you can stratify the analysis on one or more variables. This estimates a model in which the baseline hazard is allowed to be different within each stratum, but the covariates effects are equal across strata. Other options include dividing time into categories and use indicator variables to allow hazard ratios to vary across time, and changing the analysis time variable (e.g, from elapsed time to age or vice versa).”

**Tableau 9.** HR vs DTIC pour la survie globale dans les deux méta-analyses

	Méta-analyse de l'industriel	Méta-analyse de l'agence norvégienne
Nivolumab	0,42 [0,30 ; 0,59]	0,45 [0,30 ; 0,71]
Pembrolizumab (q3w)	<b>0,58</b> [0,31 ; 1,08]	<b>0,46</b> [0,26 ; 0,99]
Nivolumab-ipilimumab	Non disponible	0,48 [0,28 ; 0,90]
Cobimetinib-vemurafenib	0,55 [0,41 ; 0,74]	0,50 [0,26 ; 0,96]
Trametinib-dabrafenib	0,57 [0,44 ; 0,75]	0,55 [0,37 ; 0,84]
Dabrafenib	0,78 [0,58 ; 1,05]	0,73 [0,49 ; 1,10]
Vemurafenib	0,79 [0,67 ; 0,94]	0,77 [0,54 ; 1,10]

**Tableau 10.** HR vs DTIC pour la survie sans progression dans les deux méta-analyses

	Méta-analyse de l'industriel	Méta-analyse de l'agence norvégienne
Trametinib-dabrafenib	0,24 [0,20 ; 0,30]	0,21 [0,12 ; 0,37]
Cobimetinib-vemurafenib	0,26 [0,20 ; 0,34]	0,22 [0,11 ; 0,48]
Nivolumab-ipilimumab	0,34 [0,24 ; 0,47]	0,35 [0,21 ; 0,66]
Dabrafenib	0,39 [0,31 ; 0,49]	0,37 [0,22 ; 0,63]
Vemurafenib	0,44 [0,38 ; 0,51]	0,38 [0,24 ; 0,62]
Pembrolizumab (q3w)	0,45 [0,30 ; 0,65]	0,47 [0,30 ; 0,76]
Nivolumab	<b>0,43</b> [0,34 ; 0,56]	<b>0,50</b> [0,36 ; 0,82]

En conclusion, il est observé une cohérence des estimations produites par la méta-analyse reposant sur le modèle PH de l'industriel et de l'agence norvégienne, ce qui conforte le choix du modèle PH dans le présent dossier.

**Par conséquent, en absence de modèle estimant des HR dépendants du temps, compte tenu : i) que les hypothèses des modèles disponibles (modèle PH et modèle AFT) ne sont vérifiées pour aucun des deux, ii) que le modèle AFT conduit à des estimations favorables à cobimetinib-vemurafenib donc constitue un choix non conservateur et iii) que les estimations produites par la méta-analyse reposant sur le modèle PH de l'industriel sont cohérentes avec celles de l'agence norvégienne, les estimations du modèle PH sont celles retenues pour construire les courbes de survie du modèle médico-économique.**

#### ► Estimation des courbes de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) dans le modèle

Suite à l'échange technique, il a été demandé à l'industriel :

- de choisir comme traitement de référence la chimiothérapie DTIC ;
- de construire les courbes de survie des autres traitements en appliquant les effets traitements relatifs estimés par la méta-analyse à la courbe de survie de DTIC pour tous les traitements (exception faite de l'association nivolumab-ipilimumab pour laquelle aucune donnée de survie globale n'est disponible) ;
- de retenir les estimations du modèle PH plutôt que du modèle AFT, compte tenu des éléments précédemment mentionnés.

L'industriel contestant la pertinence de ces demandes, les analyses ont été transmises en considérant comme traitement de référence, soit la chimiothérapie DTIC, soit l'association cobimetinib-vemurafenib.

Pour l'association nivolumab-ipilimumab, compte tenu de l'absence de données de survie globale, l'hypothèse a été faite à la demande du SEESP, d'une survie globale identique à celle de cobimetinib-vemurafenib.

### Situation où cobimetinib-vemurafenib est le traitement de référence

Pour estimer la survie sans progression et la survie globale de cobimetinib-vemurafenib, les auteurs précisaient dans le dossier initial que les courbes de survie paramétriques étaient ajustées aux courbes de Kaplan-Meier de l'essai coBRIM (dernière analyse au cut-off du 16 janvier 2015). Pour ce faire, différentes distributions paramétriques de survie (lois exponentielle, de Weibull, log-logistique, log-normale, Gamma et Gompertz) étaient testées. Sur la base du critère de sélection de modèle AIC, une loi Gamma a été retenue pour la survie globale et la survie sans progression. Il a été sélectionné une loi Gamma pour la SSP et une loi Log-Normale pour la SG.

A ces courbes, ont été appliqués les effets traitements relatif estimés (HR) dans la méta-analyse (cf. Tableau 11) pour estimer les courbes de survie de tous les autres traitements (en dehors de la survie globale de nivolumab-ipilimumab).

**Tableau 11.** Rapport de risques instantanées (HR) appliqués aux courbes Cobimetinib-vemurafenib pour construire les courbes de survies des comparateurs

	Survie sans progression	Survie globale
VM.Cobi vs DTIC	0,26 [0,20-0,34]	0,55 [0,41-0,74]
VM.Cobi vs Vemurafenib	0,59 [0,47-0,73]	0,70 [0,54-0,89]
VM.Cobi vs Dabrafenib	0,67 [0,49-0,92]	0,70 [0,48-1,02]
VM.Cobi vs Trametinib-dabrafenib	1,07 [0,80-1,43]	0,96 [0,68-1,35]
VM.Cobi vs Pembrolizumab (q3w)	0,58 [0,37-0,93]	0,94 [0,48-1,87]
VM.Cobi vs Nivolumab	0,60 [0,42-0,87]	1,30 [0,83-2,04]
VM.Cobi vs Nivolumab-ipilimumab	0,77 [0,50-1,18]	Non disponible

### Situation où DTIC est le traitement de référence

D'après l'industriel, les seules données sur DTIC cohérentes avec une prise en charge actuelle sont celles des essais sur les nouveaux traitements pour lequel le recul clinique disponible sur DTIC n'est pas plus long que celui sur les nouveaux traitements. En cohérence avec cet argument, l'industriel a choisi d'utiliser les données de l'essai BRIM-3, essai contrôlé randomisé de phase III réalisé en ouvert comparant vemurafenib à DTIC chez 675 patients et pour lequel il dispose des données individuelles des patients. Il est à noter que dans cet essai, le cross-over était autorisé. L'industriel ne précise pas si la courbe de survie a été construite à partir des seules données des patients n'ayant pas changé de bras de traitement. Suite à l'échange technique, aucune information n'est apportée sur l'estimation des courbes paramétriques de survie de DTIC. On peut supposer que la même méthode est utilisée que celle décrite pour cobimetinib-vemurafenib, à partir des courbes de Kaplan-Meier du bras DTIC de l'essai BRIM-3.

**Tableau 12.** Rapport de risques instantanées (HR) appliqués aux courbes DTIC pour construire les courbes de survies des comparateurs

	Survie sans progression	Survie globale
Cobimetinib-vemurafenib vs DTIC	0,26 [0,20-0,34]	1/AFT
Vemurafenib vs DTIC	0,44 [0,38-0,51]	0,79 [0,67-0,94]
Dabrafenib vs DTIC	0,39 [0,31-0,49]	0,78 [0,58-1,05]
Trametinib-dabrafenib vs DTIC	0,24 [0,20-0,30]	0,57 [0,44-0,75]
Pembrolizumab (q3w) vs DTIC	0,45 [0,3-0,65]	0,58 [0,31-1,08]
Nivolumab vs DTIC	0,43 [0,34-0,56]	0,42 [0,30-0,59]
Nivolumab-ipilimumab vs DTIC	0,34 [0,24-0,47]	Non disponible

Les effets traitement relatifs (HR) vs DTIC issus de la méta-analyse ont été appliqués à ces courbes (Tableau 12) pour obtenir les courbes de survie de tous les autres traitements (en dehors de la survie globale de nivolumab-ipilimumab).

### Extrapolation des courbes de survie

L'extrapolation des données de survie au-delà de la durée des essais a été précédemment décrite dans la section « prise en compte de la dimension temporelle ». Les auteurs décrivent la méthode d'extrapolation pour le traitement de référence (en l'occurrence cobimetinib-vemurafenib).

Pour la survie sans progression, les auteurs utilisent la distribution paramétrique estimée à partir des données de l'essai, sur tout l'horizon temporel.

Pour la survie globale, les auteurs utilisent un modèle dit « de mélange » permettant de rendre compte du plateau de la courbe de survie globale observé après 5 ans. La courbe à long terme pour le traitement de référence est obtenue à partir des données de l'essai considéré, des données du registre américain SEER et des données de mortalité en population générale. Pour les comparateurs, l'industriel applique les effets traitements estimés dans la méta-analyse en réseau.

Les pourcentages de patients dans les trois états du modèle à chaque cycle sont estimés directement à partir des courbes de survie sans progression et de survie globale. Ces pourcentages sont rapportés dans le Tableau 13.

### Analyse critique

*Les résultats obtenus diffèrent de façon significative selon le traitement de référence considéré.*

*Avec DTIC comme traitement de référence :*

- *les proportions de patients toujours vivants à 10 et 15 ans sont nettement plus importantes avec les anti-PD1 qu'avec les associations de thérapies ciblées (27% vs 18% à 15 ans) ;*
- *les patients des cohortes thérapies ciblées, et en particulier des associations de thérapies ciblées restent dans l'état survie sans progression très longtemps et passent directement de cet état à l'état décédé ;*
- *l'effet des anti-PD1 sur la SSP est beaucoup plus important par rapport au cas où cobimetinib est le traitement de référence (16% vs 1% dans l'état sans progression à 4 ans).*

***Au vu de ces éléments, l'utilisation des courbes de survie de cobimetinib-vemurafenib comme courbes de survie de référence, est l'option retenue en analyse de référence.***

*Cependant, même si l'analyse retenue est celle vs cobimetinib-vemurafenib pour des raisons de vraisemblance des résultats cliniques du modèle, le choix d'utiliser cobimetinib-vemurafenib comme traitement de référence dans le modèle n'est pas satisfaisant. La chimiothérapie DTIC est au cœur des deux réseaux de méta-analyse. Elle constitue le bras contrôle de 15 des 24 essais du réseau sur la survie globale et de 8 des 16 essais du réseau sur la survie sans progression. Ceci contribue à la considérer comme un meilleur comparateur que le bras cobimetinib-vemurafenib de l'essai coBRIM.*

*L'argument de l'industriel selon lequel les seules données sur DTIC cohérentes avec une prise en charge actuelle sont celles des essais sur les nouveaux traitements est un argument acceptable. Cependant cet argument est en contradiction avec les choix faits dans la méta-analyse en réseau qui inclut un grand nombre d'essais antérieurs à 2010 (11/24 dans le réseau de survie globale) et portant sur des traitements anciens. L'hypothèse d'échangeabilité (ou de cohérence) de ces essais au sein du réseau n'a pas été discutée alors que ces essais ont contribué à l'estimation des effets traitements relatifs dans la méta-analyse.*

*Le choix de construire les courbes de survie de référence de DTIC à partir de l’essai BRIM-3 pose question compte tenu que le cross-over était autorisé dans cet essai. D’autres essais évaluant DTIC sans cross-over étaient disponibles et auraient permis d’estimer la SG de DTIC sans risque de biais. Il aurait été également envisageable de construire une courbe de survie pour DTIC agrégée à partir des données des bras contrôle DTIC des essais du réseau tout en s’assurant de ne pas agréger des données hétérogènes. Si le réseau est cohérent, alors les survies des patients du bras DTIC des essais sont attendue être proches et les risques de bases des essais peuvent être supposés les mêmes. Il apparaît alors justifié d’appliquer les HR vs DTIC pour obtenir les courbes des autres traitements.*

*En conclusion, les deux options proposées par l’industriel pour estimer les courbes de survie de référence (cobimetinib-vemurafenib ou bras DTIC de l’essai BRIM-3) présentent des limites. Ces choix ont de plus un impact important sur le résultat qui n’est pas discuté par l’industriel.*

*Enfin, concernant l’extrapolation des données de survie, l’industriel décrit en détail la méthode d’estimation des courbes de survie pour le traitement de référence. Pour les comparateurs, les effets traitements sont appliqués sur tout l’horizon temporel. Compte tenu que l’effet traitement estimé est constant avec le temps, ceci implique un maintien de l’effet des traitements sur 15 ans. Cette hypothèse ne se justifie pas au regard du recul clinique disponible sur les nouveaux produits. Dans son évaluation, l’agence norvégienne a considéré une absence d’effet traitement vs DTIC au-delà de deux ans pour l’ensemble des comparateurs (stratégies anti-BRAF, anti-MEK et anti-PD1, utilisées seules ou en association). Il était attendu a minima qu’une hypothèse similaire soit testée en analyse de sensibilité.*

**Tableau 13.** Répartition des patients dans les 3 états du modèle à différents temps et pour chaque stratégie en fonction du traitement de référence

<b>Courbes de SG et SSP de référence : Cobimetinib-vemurafenib</b>																											
	Cobimetinib + Vemurafenib			Vemurafenib			Trametinib + Dabrafenib			Dabrafenib			Nivolumab			Pembrolizumab			Nivolumab + Ipilimumab			Dacarbazine					
	SSP	PP	DCD	SSP	PP	DCD	SSP	PP	DCD	SSP	PP	DCD	SSP	PP	DCD	SSP	PP	DCD	SSP	PP	DCD	SSP	PP	DCD			
1	47%	26%	26%	28%	36%	36%	50%	23%	27%	33%	32%	35%	29%	50%	21%	28%	51%	21%	38%	36%	26%	6%	52%	43%			
2	21%	29%	50%	7%	30%	63%	23%	25%	52%	9%	28%	63%	7%	51%	42%	7%	52%	42%	13%	37%	50%	0%	28%	72%			
3	10%	26%	64%	2%	21%	77%	12%	23%	65%	3%	20%	76%	2%	44%	54%	2%	44%	54%	5%	31%	64%	0%	16%	84%			
4	5%	23%	72%	1%	15%	84%	7%	20%	73%	1%	15%	84%	1%	37%	62%	1%	37%	62%	2%	26%	72%	0%	10%	90%			
5	3%	20%	77%	0%	12%	88%	4%	18%	78%	1%	12%	88%	0%	32%	68%	0%	32%	68%	1%	22%	77%	0%	7%	93%			
10	0%	13%	87%	0%	5%	95%	0%	12%	88%	0%	6%	94%	0%	21%	79%	0%	21%	79%	0%	13%	87%	0%	3%	97%			
15	0%	10%	90%	0%	4%	96%	0%	9%	91%	0%	4%	96%	0%	17%	83%	0%	17%	83%	0%	10%	90%	0%	2%	98%			
<b>Courbes de SG et SSP de référence : Dacarbazine</b>																											
	Cobimetinib + Vemurafenib			Vemurafenib			Trametinib + Dabrafenib			Dabrafenib			Nivolumab			Pembrolizumab			Nivolumab + Ipilimumab			Dacarbazine					
	SSP	PP	DCD	SSP	PP	DCD	SSP	PP	DCD	SSP	PP	DCD	SSP	PP	DCD	SSP	PP	DCD	SSP	PP	DCD	SSP	PP	DCD	SSP	PP	DCD
1	53%	9%	37%	35%	17%	49%	56%	6%	38%	39%	13%	48%	35%	35%	30%	35%	35%	30%	44%	19%	37%	9%	34%	57%			
2	42%	1%	57%	23%	7%	70%	42%	0%	58%	27%	3%	69%	24%	29%	47%	24%	29%	47%	32%	11%	57%	4%	18%	78%			
3	36%	0%	64%	18%	5%	77%	35%	0%	65%	22%	2%	76%	19%	27%	54%	19%	27%	54%	26%	10%	64%	2%	14%	84%			
4	32%	0%	68%	15%	4%	81%	31%	0%	69%	18%	1%	80%	16%	26%	58%	16%	26%	58%	23%	9%	68%	1%	11%	87%			
5	29%	0%	71%	13%	4%	83%	28%	0%	72%	16%	1%	83%	13%	25%	61%	13%	25%	61%	20%	8%	71%	1%	9%	90%			
10	21%	0%	79%	8%	3%	89%	20%	0%	80%	11%	0%	89%	8%	22%	70%	8%	22%	70%	14%	7%	79%	0%	6%	94%			
15	18%	0%	82%	6%	2%	92%	16%	0%	84%	8%	0%	92%	6%	20%	73%	6%	20%	73%	11%	6%	82%	0%	4%	96%			

#### 4.3.4 Estimation des probabilités de survenue d'événements indésirables

Pour rappel, les événements indésirables (EI) pris en compte dans le modèle sont les EI de grade 3 ou 4 liés au traitement, étant survenus dans les essais cliniques avec une fréquence d'au moins 2% et conduisant à une hospitalisation. Considérant que les EI se produisent avant progression de la maladie, ils sont intégrés à l'entrée des patients dans le modèle.

Suite à l'échange technique, les sources de données mobilisées pour identifier les EI de chaque stratégie et estimer leurs fréquences de survenue dans le modèle ont été rapportées (cf. Tableau 14) : l'essai de phase III coBRIM a été utilisé pour cobimetinib-vemurafenib et vemurafenib, les essais de phase I/II pour trametinib-dabrafenib, l'essai de phase III BREAK-3 pour dabrafenib, l'essai de phase III BRIM-3 pour DTIC et l'essai de phase III Checkmate-067 pour nivolumab seul ou en association à ipilimumab. Pour pembrolizumab, il a été fait l'hypothèse que la fréquence des EI était la même que pour nivolumab. La fréquence est estimée comme étant le nombre d'EI rapportés à la population de tolérance dans le cas de cobimetinib-vemurafenib, vemurafenib et DTIC et comme étant le nombre de patients ayant eu au moins un EI rapporté à la population de tolérance pour les autres traitements, c'est-à-dire dabrafenib, nivolumab, pembrolizumab et nivolumab-ipilimumab.

**Tableau 14.** Source de données et mode de calcul de la probabilité d'EI dans le modèle

Traitement	Source de données cliniques	Publication correspondante	Mode de calcul des fréquences
Cobimetinib-vemurafenib	coBRIM (phase III)	Directement estimé à partir des données de l'essai	Nombre d'EIs rapporté au nombre total de patients de la population de tolérance
Trametinib-dabrafenib	Ensemble des essais de phase I/II évaluant la tolérance de l'association	GSK. Clinical Data Backgrounder	Nombre de patients présentant des EIs rapporté au nombre total de patients de la population de tolérance.
Vemurafenib	coBRIM (phase III)	Directement estimé à partir des données de l'essai	Nombre d'EIs rapporté au nombre total de patients de la population de tolérance
Dabrafenib	BREAK-3 (phase III)	Hauschild et al.	Nombre de patients présentant des EIs rapporté au nombre total de patients de la population de tolérance.
Nivolumab	Checkmate-067 (phase III)	Larkin et al.	Nombre de patients présentant des EIs rapporté au nombre total de patients de la population de tolérance.
Pembrolizumab	Fréquences de survenue des événements de grade 3 ou 4 supposées être équivalentes à celles du traitement nivolumab		
Dacarbazine	BRIM3 (phase III)		Nombre d'EIs rapporté au nombre total de patients de la population de tolérance
Nivolumab + ipilimumab	Checkmate-067 (phase III)	Larkin et al.	Nombre de patients présentant des EIs rapporté au nombre total de patients de la population de tolérance.

#### Analyse critique

*Les auteurs n'ont pas traité de façon différente les EI survenant de façon récurrente et ceux survenant uniquement en début de traitement. Compte tenu que le pourcentage total d'EI est appliqué à chaque cohorte en début de modélisation, cela pourrait conduire à ne pas rendre compte du caractère récurrent de certains EIs. Cependant, compte tenu que la fréquence des EI pour cobimetinib-vemurafenib a été estimée à partir du nombre d'EI et non pas du nombre de patients ayant au*

moins un EI, cela permet effectivement d'intégrer les EI survenant plusieurs fois, au moins pour cobimetinib-vemurafenib.

Concernant l'estimation des pourcentages d'EI, les études sélectionnées ne représentent pas l'ensemble des études identifiées par la revue systématique de la littérature réalisée pour estimer les paramètres d'efficacité et le choix des études retenues n'est pas justifié. La fréquence des EI est donc estimée à partir d'un nombre limité d'informations au regard des preuves cliniques disponibles. La méthode utilisée est celle d'une comparaison naïve de bras de traitements d'essais différents et sans même prendre en compte l'ensemble des bras de traitement disponibles pour l'analyse. Il était attendu une revue systématique (cette revue existant déjà pour les données d'efficacité) avec présentation des données de tolérance disponibles et proposition d'une méthode d'agrégation des données qui, si possible, préserve la randomisation des essais. Une alternative aurait pu être celle adoptée par l'agence norvégienne dans son évaluation des nouveaux traitements du mélanome avancé, à savoir, estimer par la méta-analyse les risques relatifs d'EI de grade 3 ou 4 vs le traitement de référence (en l'occurrence DTIC), estimer les taux mensuels d'EI pour DTIC et appliquer le risque relatif de la méta-analyse pour les autres traitements. Cette méthode a l'avantage de prendre en compte l'ensemble des EI de grade 3 ou 4 pour tous les traitements (et non pas seulement un pourcentage d'entre eux variant selon un seuil arbitraire de fréquence) et de conserver le bénéfice de la randomisation pour estimer les probabilités d'EI de chaque bras dans le modèle.

## 4.4 Mesure et valorisation des états de santé

### 4.4.1 Evaluation des résultats de santé

#### ► Utilités liées aux états du modèle

#### Source de données

Une revue systématique de la littérature a été conduite afin d'identifier les données publiées sur les utilités pouvant être utilisées pour valoriser les états de santé des patients avec un mélanome de stade IIIc ou de stade IV qui seraient acceptables du point de vue des recommandations des différentes autorités de santé européennes (c'est-à-dire NICE, SMC, HAS et IQWiG).

La recherche a été effectuée à partir des bases de données Embase, MEDLINE et Cochrane jusqu'à la date du 10 mars 2015<sup>16</sup>. Parmi les 12 études identifiées, aucune n'était directement fondée sur des données issues de questionnaires génériques d'utilité, mais dérivées à partir de fonctions de mapping (contrairement aux recommandations des autorités de santé citées ci-dessus). La moitié des études portaient sur des valeurs d'utilité associées à un état de santé, et l'autre moitié sur des données directement associées à un traitement spécifique.

Dans la modélisation, les données de qualité de vie ont été fondées, soit sur les données de l'essai coBRIM à partir du questionnaire générique EuroQol à 5 dimensions et 5 niveaux de sévérité (EQ-5D-5L) lorsque les données étaient disponibles (c'est-à-dire pour l'état survie sans progression), soit à partir de la littérature internationale à partir de l'étude publiée par Beusterien et al. en 2009 fondées sur des préférences dérivées de vignettes d'état de santé<sup>17</sup> (c'est-à-dire pour l'état post-progression).

<sup>16</sup> Evidence synthesis for metastatic or unresectable melanoma: systematic review of health state utility value evidence. Final report. ABACUS 2015

<sup>17</sup> Beusterien et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. British Journal of Cancer (2009) 101(3), 387 – 389

## Données introduites dans le modèle

Les données de qualité de vie pour la survie sans progression sont fondées sur des scores d'utilité EQ-5D valorisés à partir de la matrice de pondération anglaise (Office of Health Economics).

Le score d'utilité associé à l'état de survie sans progression correspond à la valeur maximale entre les deux bras de traitement de l'essai coBRIM (c'est-à-dire une valeur fixe de 0,898 indépendante du traitement ; cf. Tableau 15). En effet, les scores d'utilité estimés pour le bras vemurafenib-cobimetinib et vemurafenib ne présentant pas de différence significative (0,898 vs 0,887), les auteurs ont choisi la valeur maximale pour l'état de survie sans progression.

Sur la base des recommandations du NICE, l'utilité post-progression a été supposée dépendante du temps ; c'est-à-dire l'utilité augmente après 5 années de progression du fait de la stabilité de la pathologie. Afin de prendre en compte cette dépendance au temps, deux états de santé ont été créés dans le modèle en distinguant les patients en post-progression inférieure à 5 années de progression, et après 5 ans de progression. Les valeurs ont été dérivées des moyennes d'utilité de la population britannique issues de la publication de Beusterien et al. 2009, en utilisant respectivement les valeurs associées à l'état « *Stable disease* » et « *Progressive disease* » dans la publication pour les états « Post-progression (<5 ans) » et « Post-progression (≥ 5 ans) » dans la modélisation (soit 0,59 et 0,77).

Enfin, l'état de décès est associé à un score d'utilité nul.

**Tableau 15.** Scores d'utilité appliqués dans le modèle

Utilité	Valeur	Source
Survie sans progression	0,898	coBRIM/EQ-5D et pondérations anglo-saxonnes
Post-progression (< 5 ans)	0,59	Beusterien et al.
Post-progression (≥ 5 ans)	0,77	Beusterien et al. + hypothèse
Décès	0,00	Hypothèse

### Analyse critique

*La revue de la littérature effectuée pour identifier les sources de données semble avoir été correctement conduite. Cependant, le choix d'utiliser la valeur d'utilité maximale entre les deux bras de l'essai pour valoriser l'état sans progression est favorable au produit. En effet, les analyses déterministes montrent qu'une augmentation de la valeur d'utilité associée à cet état entraîne une diminution du RDCR (voir la section 4.6 pour plus de détails). Ceci s'explique par le fait que les patients restent en moyenne plus longtemps dans l'état sans progression avec cobimetinib/vemurafenib sur base des hypothèses de la modélisation.*

*Les valeurs d'utilité ont été dérivées à partir de la matrice de pondération anglaise, contrairement aux recommandations de la HAS qui préconisent l'utilisation de la matrice française (Chevalier 2010). L'industriel possédant les données individuelles des patients de l'essai coBRIM aurait pu utiliser les pondérations françaises pour estimer le score d'utilité associé à l'état de santé en survie sans progression. L'industriel justifie ce choix par un souci de cohérence avec les données anglaises pour l'utilité post-progression, ainsi que par l'absence de matrice de pondération spécifique à l'EQ-5D-5L (la matrice de Chevalier et al. étant construite pour les données EQ-5D-3L). Bien que cet argument est en partie recevable, l'industriel n'a pas testé l'impact du choix de la matrice de pondération sur les résultats de l'analyse d'efficience. L'industriel précise d'ailleurs que l'utilisation de pondérations françaises aurait conduit à un score d'utilité plus faible pour l'état pré-progression, ce qui aurait donc été en défaveur du produit (une valeur plus faible de l'utilité dans l'état pré-progression augmente de le RDCR tel que souligné ci-dessus).*

### ► Désutilité liée aux effets indésirables

Le modèle ne considère pas de désutilité liée aux effets indésirables.

#### Analyse critique

L'utilité associée à l'état de santé pré-progression est dérivée des données recueillies dans l'essai clinique coBRIM. Ceci suppose donc la prise en compte d'une éventuelle désutilité associée aux effets indésirables dans le score d'utilité global qui s'applique uniformément à tous les traitements. Cela revient donc à faire l'hypothèse implicite que les autres traitements, notamment les anti-PD1, ont le même profil de tolérance que les thérapies ciblées. Or cette hypothèse n'est pas cohérente avec les données cliniques disponibles. La méta-analyse de l'agence norvégienne qui portait également sur les données de tolérance, a estimé les rapports de risques relatifs d'événements graves (grade 3 ou 4) vs DTIC. Ils étaient pour nivolumab de 0,61 [ICr : 0,29 ; 1,26] et de 1,10 [0,23 ; 5,26] pour cobimetinib-vemurafenib. Même si ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs, ils suggèrent une meilleure tolérance des anti-PD1. C'est qui est également retrouvé dans le classement des interventions par la méthode SUCRA suggérant une meilleure tolérance des anti-PD1 (pembrolizumab et nivolumab) par rapport aux thérapies ciblées et à nivolumab-ipilimumab. L'industriel souligne d'ailleurs que l'hypothèse d'une tolérance des anti-PD1 similaire à celle des thérapies ciblées est certainement favorable au produit et peut biaiser l'analyse.<sup>18</sup>

L'industriel ne possède pas les données d'utilité associées à chaque traitement incluant la prise en compte des décréments liés aux effets indésirables. Cependant, la publication par Beusterien et al. 2009<sup>47</sup> permet de décomposer le score d'utilité en associant distinctement une valeur d'utilité à un état de santé et un décrement d'utilité à un effet indésirable indépendamment du traitement reçu. Comme le souligne l'industriel, les données de Beusterien et al. soulèvent certaines limites dans le cadre de cette analyse, à savoir : les données portent sur une population ayant reçu uniquement dacarbazine donc l'étude n'inclut pas d'état de santé en survie sans progression avec une réponse complète, et la valeur de 0,85 associée à l'état de santé en survie sans progression avec une réponse partielle pourrait sous-estimer l'utilité associée à l'état pré-progression dans la modélisation.

Il peut être noté que l'industriel présente des données de scores d'utilité dérivés de Beusterien et al. 2009 en fonction des taux de réponse pour chaque traitement évalué (voir Tableau 16), cependant ni ce jeu de données, ni les données distinguant l'utilité associée aux états de santé et les décréments par effet indésirable indépendamment du traitement, ne sont testées en analyse de scénario.

En conclusion, sur l'ensemble des paramètres utilisés pour valoriser les états de santé, paramètres centraux de l'analyse de coût-utilité, l'industriel utilise des hypothèses favorables au produit qui ne sont pas testées en analyse de sensibilité en scénario

<sup>18</sup> Dossier de l'industriel : « For common AEs, such as liver enzyme elevations, particularly where substantial differences in the probability of such events exist between treatment arms, the omission of HRQoL utilities could bias the analysis. »

**Tableau 16.** Score d'utilité par traitement en fonction des taux de réponse pour chaque traitement et des scores d'utilité de Beusterien et al. 2009

Produits	Etudes	n : patients présentant une réponse au traitement	Réponse complète/ partielle	Maladie stable	Score d'utilité survie sans progression
<b>Cobimetinib-Vemurafenib</b>	coBRIM	n = 216	167	49	<b>0.832</b>
<b>Vemurafenib</b>	coBRIM	n = 216	111	105	<b>0.811</b>
<b>Trametinib-Dabrafenib</b>	Combi-D	n = 194	144	150	<b>0.809</b>
<b>Dabrafenib</b>	Combi-D	n = 178	112	66	<b>0.820</b>
<b>Pembrolizumab</b>	Keynote-006	n = 132	93	39	<b>0.826</b>
<b>Nivolumab</b>	Checkmate-066	n = 119	84	35	<b>0.826</b>
	Checkmate-067	n = 172	138	34	<b>0.834</b>
<b>Nivolumab-Ipilimumab</b>	Checkmate-067	n = 222	181	41	<b>0.835</b>
<b>Dacarbazine DTIC</b>	BRIM-3	n = 65	12	53	<b>0.785</b>
	Checkmate-066	n = 75	29	46	<b>0.801</b>

Source : Dossier de l'industriel

#### 4.4.2 Présentation des résultats

Les résultats du modèle en termes de valorisation des états de santé sont rapportés dans le Tableau 17 par ordre décroissant de nombre de QALY gagnée.

**Tableau 17.** Résultats en termes de valorisation des états de santé (mesure d'effet :HR vs cobimetinib)

Stratégie	Pré-progression	Post-progression	Total
Nivolumab	0,764	2,264	3,028
Pembrolizumab	0,745	2,278	3,023
Cobimetinib-Vemurafenib	1,215	1,322	2,537
Trametinib-Dabrafenib	1,303	1,173	2,476
Nivolumab-Ipilimumab	0,951	1,511	2,463
Dabrafenib	0,838	0,906	1,744
Vemurafenib	0,752	0,942	1,694
Dacarbazine (DTIC)	0,402	0,839	1,241

Les immunothérapies anti-PD1 (c.à.d. nivolumab et pembrolizumab) sont associées au plus grand nombre de QALY (supérieur à 3 au total) sur un horizon temporel de 15 ans, soit :

- environ 0,5 QALY gagné vs les associations de thérapies ciblées anti-BRAF-anti-MEK et l'association anti-PD1-CTLA-4 (nivolumab-ipilimumab)
- environ 1,3 QALY gagnés vs les anti-BRAF en monothérapie
- environ 1,8 QALY gagnés vs la chimiothérapie (DTIC)

Les associations anti-BRAF/anti-MEK (c'est-à-dire cobimetinib-vemurafenib et trametinib-dabrafenib) ont une meilleure survie sans progression qui se reflète par un nombre plus élevé de QALY en phase pré-progression.

Analyse critique

Il peut être noté que le nombre de QALY gagnés dans l'état post-progression est toujours supérieur à celui dans l'état pré-progression (les patients restent plus longtemps dans cet état même si ils sont en moins bon état de santé général (c.à.d. avec une utilité plus faible).

Dans l'analyse en nombre d'années de vie gagnées, les deux mêmes produits sont sur la frontière d'efficience : la chimiothérapie DTIC et nivolumab avec un RDCR de 38 671€ par année de vie gagnée par rapport à la chimiothérapie. L'association cobimetinib-vemurafenib est dominée par nivolumab. Le Tableau 18 ci-dessous présente les résultats en termes de nombre QALY dans l'état post-progression rapporté au nombre total de QALY (en %) (Voir Tableau 25 pour le nombre d'années de vie par état de santé).

*Tableau 25*

*Malgré l'hypothèse d'une équivalence de la prise en charge en post-progression quel que soit le traitement initial reçu, on observe une forte disparité du nombre de QALY en stade post-progression (p.ex.  $\sim\frac{3}{4}$  des QALY cumulés se font dans l'état post-progression pour les patients qui initient un traitement sous anti-PD1 en monothérapie vs  $\sim\frac{1}{2}$  pour les associations de thérapies ciblées.*

*A noter que ces disparités en fonction des traitements initiaux sont encore plus importantes dans l'analyse fondée sur la mesure de facteur d'accélération (1/AFT) vs cobimetinib (voir Tableau 18).*

**Tableau 18.** Nombre de QALY dans l'état post -progression rapporté au nombre total de QALY (en pourcentage) en fonction du modèle d'estimation des effets traitements

<b>% (QALY post-progression/QALY total)</b>	<b>Modèle PH : HR vs cobimetinib</b>	<b>Modèle AFT : 1/AFT vs cobimetinib</b>
Nivolumab	75%	85%
Pembrolizumab	75%	82%
Dacarbazine (DTIC)	68%	84%
Nivolumab-Ipilimumab	61%	82%
Vemurafenib	56%	63%
Cobimetinib-Vemurafenib	52%	52%
Dabrafenib	52%	62%
Trametinib-Dabrafenib+	47%	51%

## 4.5 Mesure et valorisation des coûts

### 4.5.1 Evaluation des coûts

#### ► Coûts pris en compte

Dans le modèle, le coût total associé à la prise en charge des patients comprend d'une part les coûts avant progression (traitement, suivi, événements indésirables) et d'autre part les coûts après progression. Le modèle repose sur l'hypothèse qu'une dose de traitement reçue correspond à la dose recommandée dans les RCP des produits considérés. Une analyse de sensibilité a été réalisée en considérant les doses et les durées de traitement de cobimetinib et de vemurafenib reçues par les patients de l'essai coBRIM.

Analyse critique

*Les coûts pris en compte par les auteurs sont conformes aux recommandations du guide méthodologique de la HAS.*

## ► Mesure, valorisation et calcul des coûts

### Coûts d'acquisition et d'administration des traitements

Le Tableau 19 résume les coûts de traitements pris en compte qui comprennent d'une part les coûts d'acquisition et d'autre part, pour les traitements administrés par voie IV, c'est-à-dire la chimiothérapie et les immunothérapies, les coûts liés à l'administration en milieu hospitalier ainsi que les coûts de transport pour se rendre en milieu hospitalier.

**Tableau 19.** Postes de coûts liés aux traitements et sources utilisées

Poste de coûts	Sources utilisées
<b>Coûts d'administration des thérapies IV</b>	DAMIR pour le coût unitaire des transports
	EGB pour le taux de recours
	Tarif public du GHM 28Z07Z pour le coût de l'hospitalisation (ENC hôpitaux publics)
<b>Coûts des traitements</b>	Prix d'ATU pour les immunothérapies
	Prix de vente publics pour les monothérapies ciblées
	Prix de l'association MEKINIST + TAFINLAR fixé pour atteindre la parité avec celui de l'association COTELLIC + ZELBORAF

Dans une approche conservatrice, c'est-à-dire défavorable à cobimetinib-vemurafenib, le gaspillage des flacons des produits administrés par voie IV n'est pas considéré en analyse de référence. Les auteurs ont testé l'hypothèse de gaspillage en analyse de sensibilité et ont montré que l'impact de cette hypothèse sur les résultats est faible.

Pour les administrations des thérapies IV, les auteurs n'ont considéré que des administrations en séances afin d'éviter les doubles comptes avec les examens de suivi. En effet, l'hospitalisation de jour est justifiée sur le plan tarifaire par le fait que, dans le même temps d'hospitalisation, les patients bénéficient systématiquement d'une consultation médicale et parfois d'examens biologiques. La valorisation a été faite selon l'ENC pour le secteur public uniquement.

D'après les auteurs et selon les bases de données DAMIR2014 et EGB2013, 24% des patients bénéficient d'un remboursement de leur trajet pour chimiothérapie (GHM28Z07Z). Le coût unitaire des transports étant estimé à 55,78€, le coût de transport moyen pour chaque administration de thérapie intraveineuse est estimé à 26,33€.

#### Analyse critique

*Les coûts d'acquisition sont conformes au guide méthodologique de la HAS.*

*La valorisation des coûts d'administration des thérapies IV aurait dû intégrer de façon pondérée les secteurs public et privé. Cependant, les auteurs ont considéré uniquement les coûts ENCC du secteur public, ce qui est plutôt en défaveur de cobimetinib-vemurafenib (administration par voie orale).*

### Coûts de suivi en pré-progression

Les coûts du suivi général de la pathologie ont été estimés à partir des recommandations fournies par l'INCa.

Les coûts de suivi spécifique aux traitements ont été évalués à partir des calendriers définis dans les ATU et des recommandations des RCP des produits considérés. Ces calendriers ont ensuite été validés par les deux experts interrogés dans le cadre de cette étude. Du fait de la perspective collective, un taux de dépassement moyen a été appliqué à la fois sur les actes et les consultations( cf. Tableau 20 et Tableau 21).

**Tableau 20** : Postes de coûts liés au suivi et sources utilisées

Poste de coûts	Sources utilisées
<b>Coûts de suivi</b>	Calendrier de suivi d'ATU + suivi recommandé par l'InCA pour définir les fréquences hebdomadaires de chaque évènement de suivi
	Tarifs publics de la NABM pour les actes biologiques + dépassements estimés à partir de BIOL'AM
	Tarifs des actes médicaux définis dans la CCAM
	Coûts de consultations (incluant les dépassements) estimés à partir de l'EGB

**Tableau 21.** Valorisation mensuelle des coûts de suivi

Stratégie	Coût mensuel de suivi (€)
Cobimetinib-vemurafenib	115.37
Vemurafenib	113.48
Trametinib-dabrafenib	101.14
Dabrafenib	
Dacarbazine	
Nivolumab	158.28
Pembrolizumab	

### Analyse critique

*La méthodologie utilisée pour estimer les coûts de suivi en pré-progression différencie les coûts de suivi lié à la pathologie et les coûts de suivi liés aux traitements. La documentation fournie par les auteurs ne permet pas de comprendre comment les valeurs mensuelles des coûts de suivi sont obtenues. Du fait de l'opacité qui entoure ces résultats, le SEESP ne peut se prononcer quant à leur pertinence mais suppose que l'incertitude associée est limitée devant des coûts d'acquisition qui sont très élevés, et ce de façon certaine.*

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

Dans le modèle, les conséquences des événements indésirables (EI) sont introduites uniquement sous la forme d'un coût moyen de prise en charge.

Les coûts liés aux EIs ont été entièrement affectés en début de traitement. En effet, d'après les auteurs, les EIs sélectionnés surviennent tous lors de la période d'exposition au traitement, laquelle étant relativement courte (de l'ordre de l'année).

Seuls les coûts des EIs de grade 3 ou 4 entraînant une hospitalisation ont été pris en compte. La sélection de ces EI a été faite selon l'avis des deux experts interrogés. Les EIs entraînant une adaptation posologique ou un arrêt temporaire de traitement (i.e. détérioration de paramètres biologiques) et les EIs pris en charge en ambulatoire (carcinomes, kératoacanthomes et frissons) n'ont pas été pris en compte.

La valorisation des séjours des hospitalisations pour complications liées aux traitements a été effectuée à partir de la répartition par GHM pour les patients avec un diagnostic principal de la complication et le diagnostic associé de mélanome (code CIM-10 « C43 »). Seul l'EI de décollement de rétine n'a pas pu être valorisé de cette façon compte tenu de l'absence de séjours répondant à ces

critères. Cet EI a fait l'objet d'une analyse générale (tous diagnostics associés confondus). Chaque GHM a été valorisé au moyen de l'ENC en respectant le secteur privé ou public de l'établissement.

Les coûts de transport liés aux hospitalisations pour EI n'ont pas été considérés sur l'argument qu'ils impactaient de manière marginale les résultats (en faisant l'hypothèse d'un taux de recours aux transports de 24% pour la prise en charge hospitalière des EIs) et ajoutaient un degré d'incertitude à l'analyse.

**Tableau 22.** Coûts liés aux EIs intégrés dans le modèle

Traitement	Coûts des EI de grade 3 ou 4
Cobimetinib-Vemurafenib	1217 €
Trametinib-Dabrafenib	1424 €
Vemurafenib	689 €
Dabrafenib	242 €
Nivolumab	74 €
Pembrolizumab	74 €
Dacarbazine	455 €
Nivolumab-Ipilimumab	829 €

### Analyse critique

*La valorisation des EIs de grades 3 et 4 entraînant une hospitalisation selon l'ENCC à partir du diagnostic principal de la complication et d'un diagnostic associé de mélanome est acceptable.*

*Il est à noter que dans le modèle initial, les coûts de prise en charge des EI conduisant à une hospitalisation s'appliquaient en fonction d'une probabilité d'hospitalisation déterminée pour chaque EI à partir de l'avis des deux experts interrogés. Suite à l'échange technique, les coûts d'hospitalisation ont été appliqués pour tous les EI de grade 3 ou 4 pouvant conduire à une hospitalisation. Cette modification s'est accompagnée d'une inflation des coûts de prise en charge des EI quelle que soit la stratégie considérée mais ces coûts constituant une part mineure des coûts totaux (moins de 1%), l'impact de cette modification est négligeable sur le résultat de l'analyse.*

### Coûts post-progression

Les auteurs supposent que la prise en charge des patients après progression est équivalente entre toutes les stratégies thérapeutiques. Selon eux, ce choix est en défaveur de cobimetinib-vemurafenib compte tenu qu'il a été fait l'hypothèse d'un traitement jusqu'à progression alors que la survie sans progression de cobimetinib-vemurafenib est supérieure à celle des anti-PD1.

Des coûts journaliers associés à l'état survie post-progression identiques pour l'ensemble des stratégies thérapeutiques ont été intégrés dans le modèle (soit 27,05 € par patient et par jour d'après l'étude de Sassolas et al., ISPOR 2015). Les coûts totaux de prise en charge dans l'état post-progression dépendent donc de la durée de survie des patients dans l'état post-progression et, de ce fait, diffèrent entre les différentes stratégies thérapeutiques considérées dans l'analyse.

Aucun coût de fin de vie n'a été intégré dans le modèle. D'après les auteurs, le seul paramètre ayant un impact sur le différentiel des coûts liés à la fin de vie est le taux d'actualisation. Ainsi, intégrer des coûts de fin de vie dans le modèle entraînerait une incertitude supplémentaire pour un impact mineur sur les résultats.

### Analyse critique

*L'hypothèse émise par les auteurs pour modéliser les coûts post-progression est acceptable. Cependant, le coût journalier en post-progression rapporté par les auteurs de 27,05 € par jour n'a pas été retrouvé dans la source citée. Il est supposé une possible confusion avec le chiffre de 27 051 € qui correspond dans cette publication au coût moyen par patient atteint de mélanome avancé en*

France incluant les coûts d'hospitalisation, d'imagerie médicale, de radiothérapies, des médicaments et des transports). L'impact de cette incertitude est difficile à estimer mais semble néanmoins limité. Par ailleurs, l'argument des auteurs de ne pas intégrer de coûts de fin de vie est acceptable.

#### 4.5.2 Résultats de l'analyse de coût

Les résultats du modèle en termes de coûts sont rapportés dans le Tableau 23 par ordre croissant de coûts totaux. Les différences de coûts en survie pré-progression s'expliquent principalement par le coût des traitements. Les coûts de suivi en pré-progression sont dépendants de la durée de survie (pour une même durée, les coûts diffèrent peu entre les différentes stratégies). Les différentiels de coûts en post-progression sont liés à la durée de survie après progression.

**Tableau 23.** Résultats sur les coûts (HR vs cobimetinib)

Stratégie	Pré-progression			Post-progression	Total
	Traitement	Suivi	Els		
Dabrafenib-Trametinib	██████	██████	██████	██████	278 615 €
Cobimetinib-Vemurafenib	██████	██████	██████	██████	264 152 €
Nivolumab-Ipilimumab	██████	██████	██████	██████	168 029 €
Pembrolizumab	██████	██████	██████	██████	123 457 €
Nivolumab	██████	██████	██████	██████	113 410 €
Dabrafenib	██████	██████	██████	██████	96 534 €
Vemurafenib	██████	██████	██████	██████	94 058 €
Dacarbazine (DTIC)	██████	██████	██████	██████	17 815 €

#### Analyse critique

Les associations de thérapie ciblées ont les coûts totaux les plus élevés, de l'ordre de 270 000 €, soit près de 3 fois ceux des anti-BRAF en monothérapie (de l'ordre de 100 000 €) et plus de deux fois ceux des anti-PD1 (de l'ordre de 120 000 €).

Les coûts des traitements représentent à eux-seuls :

- █████ % du coût total des associations de thérapies ciblées (████ % pour cobimetinib-vemurafenib et █████ % pour trametinib-dabrafenib) ;
- █████ % du coût total des anti-BRAF en monothérapie (████ % pour vemurafenib et █████ % pour dabrafenib) ;
- █████ % du coût total des anti-PD1 (████ % pour pembrolizumab et 69% pour nivolumab) ;
- █████ % du coût total de la chimiothérapie DTIC.

## 4.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

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

Suite à l'échange technique, l'analyse de référence a été réalisée avec un horizon temporel de 15 ans en incluant l'association nivolumab-ipilimumab et en appliquant les effets traitements relatifs estimés par la méta-analyse en réseau pour tous les traitements vs le traitement de référence. Conformément à l'analyse critique précédemment faite, ce sont les résultats du modèle à risques proportionnels qui ont été retenus, c'est-à-dire les résultats exprimés en termes de rapports de risques instantanés (HR) et le traitement de référence considéré a été cobimetinib-vemurafenib.

Dans l'analyse de référence, deux produits sont sur la frontière d'efficacité : la chimiothérapie DTIC et nivolumab avec un RDCR de 53 495 € par QALY gagné par rapport à la chimiothérapie. L'association cobimetinib-vemurafenib est dominée par nivolumab.

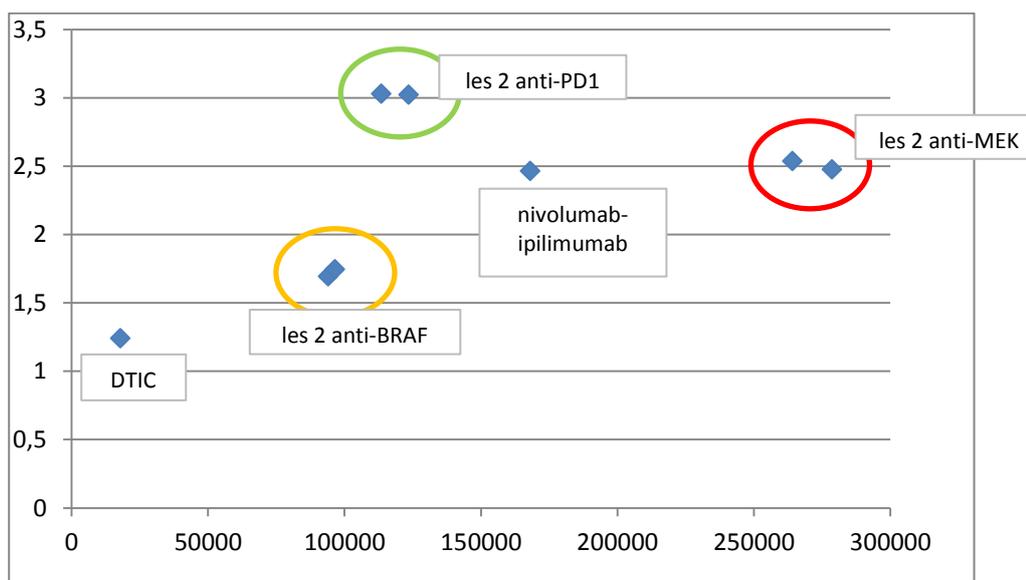
**Tableau 24.** Résultats de l'analyse de référence en termes de QALY gagnés sur 15 ans

Stratégie	Coût total	Nombre de QALY gagnés	RDCR (€/QALY gagné)
Dacarbazine (DTIC)	17 815 €	1,241	—
Vemurafenib	94 058 €	1,694	Dominé par extension
Dabrafenib	96 534 €	1,744	Dominé par extension
Nivolumab	113 410 €	3,028	53 495€
Pembrolizumab	123 457 €	3,023	Dominé
Nivolumab-ipilimumab	168 029 €	2,463	Dominé
Cobimetinib-vemurafenib	264 152 €	2,537	Dominé
Dabrafenib-trametinib	278 615 €	2,476	Dominé

Source : HAS

Les résultats sont représentés graphiquement ci-dessous (Figure 6).

**Figure 6.** Frontière d'efficacité de l'analyse de référence (en QALY gagnés)



Dans l'analyse en nombre d'années de vie gagnées, les deux mêmes produits sont sur la frontière d'efficacité : la chimiothérapie DTIC et nivolumab avec un RDCR de 38 671€ par année de vie gagnée par rapport à la chimiothérapie. L'association cobimetinib-vemurafenib est dominée par nivolumab. Le Tableau 25 ci-dessous présente les résultats en termes de nombre d'années de vie gagnées.

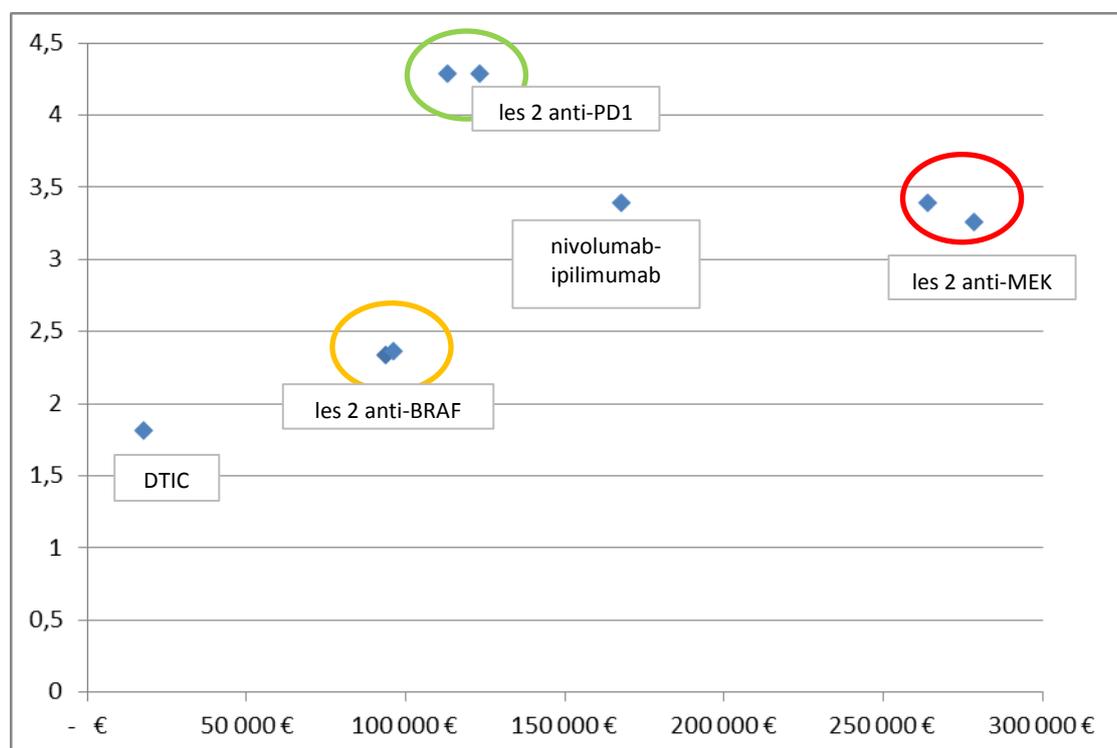
**Tableau 25.** Résultats de l'analyse de référence en termes d'années de vie gagnées sur 15 ans

Stratégie	Coût total	Nombre d'AVG	RDCR (€/AVG)
Dacarbazine (DTIC)	17 815 €	1,812	—
Vemurafenib	94 058 €	2,329	Dominé par extension
Dabrafenib	96 534 €	2,364	Dominé par extension
Nivolumab	113 410 €	4,284	38 671 €
Pembrolizumab	123 457 €	4,284	Dominé
Nivolumab-ipilimumab	168 029 €	3,385	Dominé
Cobimetinib-vemurafenib	264 152 €	3,385	Dominé
Dabrafenib-trametinib	278 615 €	3,259	Dominé

**Abréviations.** AVG : année de vie gagnée, **Source :** HAS

Les résultats sont représentés graphiquement ci-dessous (Figure 7).

**Figure 7.** Frontière d'efficacité de l'analyse de référence (en années de vie gagnées)



### Analyse critique

La présentation des résultats n'est pas conforme à ce qui est demandé par la HAS. Au lieu de fournir un tableau de résultats en classant les stratégies par ordre de résultats de santé croissants (QALYs ou AVGs) et en indiquant le RDCR lorsque la stratégie est sur la frontière d'efficacité,

*l'industriel a calculé tous les RDCR vs cobimetinib-vemurafenib y compris lorsque ceux-ci étaient négatifs. Cette présentation non conforme rend difficile la lecture du dossier et a nécessité une nouvelle mise en forme systématique par le SEESP (voir Tableau 24 et Tableau 25 pour l'analyse en nombre de QALY et en nombre d'années de vie, respectivement).*

*Le modèle montre une très grande proximité de résultats tant en termes de coûts que de QALYs entre trois groupes de traitements : les deux anti-BRAF, les deux anti-PD1 et les deux associations de thérapies ciblées.*

#### 4.6.2 Prise en compte de l'incertitude et analyses de sensibilité

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

##### ► Analyses de sensibilité déterministes

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

- l'effet traitement relatif de chaque comparateur en faisant varier simultanément les paramètres de SG et SSP pour éviter un recouvrement des courbes : bornes de l'ICr des estimations de la méta-analyse en réseau
- le coût d'administration des thérapies IV (anti-PD1 et chimiothérapie) : intervalle arbitraire de  $\pm 25\%$  ;
- les coûts de suivi : intervalle arbitraire de  $\pm 25\%$
- les coûts des EI : intervalle arbitraire de  $\pm 25\%$
- les coûts post-progression : intervalle arbitraire de  $\pm 25\%$
- le poids : le 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartiles des données dans l'étude MELBASE
- l'utilité associée à l'état progression <5 ans : bornes de l'IC à 95% des données de l'étude mobilisée échantillonnées selon une loi Gamma
- l'utilité associée à l'état progression  $\geq 5$  ans : bornes de l'IC à 95% des données de l'étude mobilisée échantillonnées selon une loi Gamma
- l'utilité associée à l'état survie sans progression : bornes de l'IC à 95% des données de l'étude mobilisée échantillonnées selon une loi Gamma

L'industriel justifie l'intervalle arbitraire de  $\pm 25\%$  sur les coûts (suivi, EI et post-progression) dans la mesure où l'incertitude est importante pour ces paramètres. Par exemple, les erreurs relatives d'échantillonnage rapportées dans le référentiel national de coûts sont de l'ordre de 10% tant dans le secteur public que privé. De plus, compte tenu de l'impact mineur de ces paramètres par rapport aux variations induites par d'autres paramètres, la précision de l'estimation de l'incertitude autour de ces paramètres de coûts semble d'une importance limitée.

Les résultats sont présentés dans un tableau indiquant pour chaque stratégie si elle est sur la frontière d'efficience et dans tous les cas, le RDCR de cobimetinib-vemurafenib vs ce traitement avec la variation relative de ce RDCR par rapport à l'analyse de référence (les auteurs indiquant donc un RDCR négatif de cobimetinib-vemurafenib vs nivolumab en analyse de référence, égal à -307 035 € par QALY).

- poids corporel : la composition de la frontière d'efficience n'est pas changée.
  - utilité en survie sans progression : la composition de la frontière d'efficience n'est pas changée.
  - utilité en survie post-progression : la composition de la frontière d'efficience n'est pas changée.
- Les variations du RDCR de nivolumab vs DTIC n'est pas disponible. Une valeur basse du paramètre est en défaveur de cobimetinib-vemurafenib (son RDCR vs nivolumab diminue à -537 291€).

- utilité en survie post-progression après 5 ans : la composition de la frontière d'efficacité n'est pas changée. Les variations du RDCR de cobimetinib-vemurafenib vs nivolumab sont modérées (-11% à +18%)
- coûts d'administration des thérapies IV : la composition de la frontière d'efficacité n'est pas changée. Les variations du RDCR de cobimetinib-vemurafenib vs nivolumab sont très faibles (de l'ordre de 1%)
- coûts de suivi : la composition de la frontière d'efficacité n'est pas changée. Il n'y a pas de variation du RDCR de cobimetinib-vemurafenib vs nivolumab.
- coûts dans l'état post-progression : la composition de la frontière d'efficacité n'est pas changée. Les variations du RDCR de cobimetinib-vemurafenib vs nivolumab sont très faibles (de l'ordre de 2%)
- coûts de prise en charge des EI : la composition de la frontière d'efficacité n'est pas changée. Il n'y a pas de variation du RDCR de cobimetinib-vemurafenib vs nivolumab.
- paramètres de survie de trametinib-dabrafenib : la composition de la frontière d'efficacité change uniquement avec l'utilisation des bornes hautes des HR de SSP et SG : trametinib-dabrafenib est le seul traitement qui rejoint nivolumab et DTIC sur la frontière d'efficacité.
- paramètres de survie de vemurafenib : la composition de la frontière d'efficacité n'est pas changée. Il n'y a pas de variation du RDCR de cobimetinib-vemurafenib vs nivolumab.
- paramètres de survie de dabrafenib : la composition de la frontière d'efficacité n'est pas changée. Il n'y a pas de variation du RDCR de cobimetinib-vemurafenib vs nivolumab.
- paramètres de survie de DTIC : la composition de la frontière d'efficacité n'est pas changée. Il n'y a pas de variation du RDCR de cobimetinib-vemurafenib vs nivolumab.
- paramètres de survie de nivolumab : la composition de la frontière d'efficacité change uniquement avec l'utilisation des bornes hautes des HR de SSP et SG (situation défavorable à nivolumab) : pembrolizumab est le seul traitement qui rejoint nivolumab et DTIC sur la frontière d'efficacité. Il n'y a pas de variation du RDCR de cobimetinib-vemurafenib vs nivolumab.
- paramètres de survie de pembrolizumab : la composition de la frontière d'efficacité change uniquement avec l'utilisation des bornes basses des HR de SSP et SG (situation favorable à pembrolizumab) : pembrolizumab est le seul traitement qui rejoint nivolumab et DTIC sur la frontière d'efficacité. Il n'y a pas de variation du RDCR de cobimetinib-vemurafenib vs nivolumab.
- paramètres de survie de nivolumab-ipilimumab : la composition de la frontière d'efficacité change uniquement avec l'utilisation des bornes basses des HR de SSP et SG (situation favorable à nivolumab-ipilimumab) : pembrolizumab est le seul traitement qui rejoint nivolumab et DTIC sur la frontière d'efficacité. Il n'y a pas de variation du RDCR de cobimetinib-vemurafenib vs nivolumab.

### Analyse critique

*La présentation des résultats n'est pas conforme. Il était attendu que soit fournie pour chaque variation de paramètre testé, une description de la frontière d'efficacité avec sa composition, les RDCR incrémentaux des stratégies la constituant et les résultats de coûts et de QALYs pour chaque stratégie. Au vu des résultats présentés, il peut juste être rapporté si la frontière est modifiée et si la variation du paramètre est en faveur ou non du produit étudié (en regardant la variation du ratio coût-efficacité de nivolumab vs cobimetinib-vemurafenib).*

*Malgré le problème de présentation des résultats, ces analyses nous montrent que quelles que soient les variations des paramètres testés, cobimetinib-vemurafenib n'est jamais sur la frontière d'efficacité. Les seuls cas où la frontière d'efficacité est modifiée sont ceux où il y a une variation des paramètres de survie. Mais même dans les situations où l'efficacité relative des anti-PD1 est la plus défavorable à ces produits (bornes hautes de l'ICr du HR de cobimetinib-vemurafenib vs anti-*

PD1, cf. tableau ci-dessous), l'association cobimetinib-vemurafenib ne rejoint pas la frontière d'efficience.

VM.Cobi vs Pembrolizumab (q3w)	0,58 [0,37-0,93]	0,94 [0,48-1,87]
VM.Cobi vs Nivolumab	0,60 [0,42-0,87]	1,30 [0,83-2,04]

Il est à noter que les thérapies ciblées en monothérapie ne sont également jamais sur la frontière d'efficience.

► **Analyse de sensibilité probabiliste**

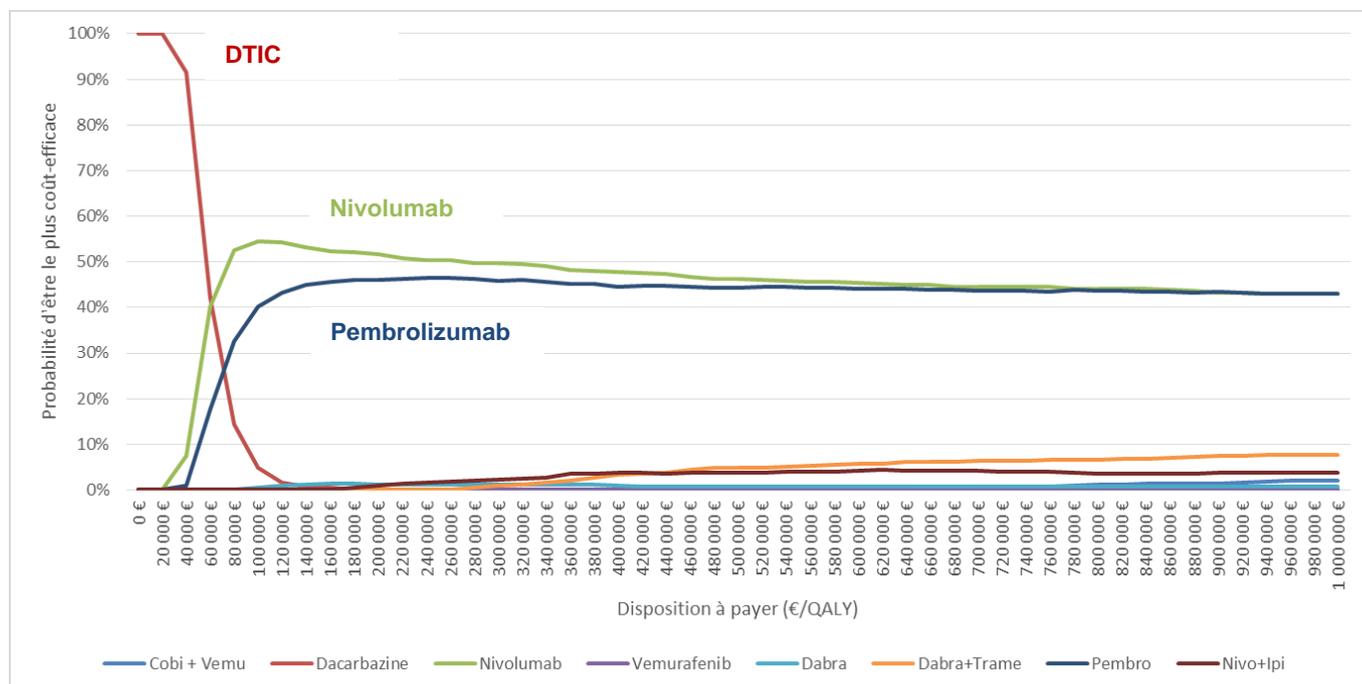
Les paramètres inclus dans l'analyse probabiliste sont les mêmes que ceux considérés en analyses déterministes, soit :

- les paramètres de survie (HR de cobimetinib-vemurafenib vs les autres traitements) ;
- les coûts ;
- le poids ;
- les utilités.

Les auteurs justifient les familles de lois adoptées pour chaque paramètre. En revanche, les méthodes d'estimation des paramètres de ces lois ne sont pas rapportées malgré la demande formulée en échange technique. Pour les HR, les auteurs rapportent avoir utilisé la loi Normale mais ne pas avoir pu tenir compte de l'éventuelle corrélation des HR de SSP et de SG compte tenu de la non disponibilité des matrices de variances-covariances pour ces paramètres.

Les auteurs rapportent la courbe d'acceptabilité multi-options (cf. Figure 8).

**Figure 8.** Courbe d'acceptabilité multi-options



Source : Dossier de l'industriel révisé post-échange technique

**Lecture :** Chaque courbe représente le pourcentage des simulations pour lesquelles la stratégie a permis de produire le bénéfice net le plus important, parmi l'ensemble des stratégies, pour une disposition à payer (en € par QALY) donnée. Par exemple, dans ce cas on constate que la stratégie dacarbazine (DTIC) maximise le bénéfice net dans 90% des cas pour une disposition à payer de 40 000€ par QALY. On dit que pour une disposition à payer de 40 000€ par QALY, il y a 90% de chance que DTIC maximise le bénéfice net.

Analyse critique

La courbe d'acceptabilité multi-options montre que, sur toute l'étendue des dispositions à payer envisagées (jusqu'à 1 million d'euros par QALY), cobimetinib-vemurafenib ne maximise jamais le bénéfice net. Jusqu'à une disposition à payer de 40 000€ par QALY, la chimiothérapie maximise le bénéfice net dans plus de 90% des cas. Pour une disposition à payer de 50 000€ par QALY, la chimiothérapie maximise le bénéfice net dans 68% des cas, nivolumab dans 26% des cas et pembrolizumab dans 7% des cas. Au-delà de 80 000 € par QALY, les deux anti-PD1 maximisent le bénéfice net dans plus de 80% des cas. Les thérapies ciblées, qu'elles soient en monothérapie ou en association ne maximisent jamais le bénéfice net à l'exception de trametinib-dabrafenib au mieux dans 8% des cas et pour des dispositions à payer extrêmement élevées de l'ordre d'un million d'euros par QALY.

► **Analyses de sensibilité en scénario**

Seize scénarios ont été testés :

- Variation de l'horizon temporel : 5, 10 et 20 ans
- Variation du taux d'actualisation : 0 et 6%.
- Prise en compte du gaspillage pour les immunothérapies
- Prise en compte des séquences de traitement dans l'état post-progression
- Baisse de 20% des prix des immunothérapies et des associations de thérapies ciblées
- Posologies observées dans les essais
- Durées de traitement observées dans l'essai coBRIM pour vemurafenib et cobimetinib-vemurafenib
- Durée de traitement et posologies observées dans les essais
- Baisse du prix de cobimetinib seul de 50%
- Baisse du prix de cobimetinib seul de 20%
- Hausse du prix de cobimetinib seul de 20%
- Prix de l'association cobimetinib-vemurafenib au prix de vemurafenib seul
- Variation des paramètres de survie (HR) en adoptant (cf. Tableau 26) :
  - pour la SSP : la valeur de l'analyse de référence du HR vs dabrafenib pour vemurafenib, la valeur de l'analyse de référence du HR vs nivolumab (0,60) pour pembrolizumab et un HR vs DTIC de 0,21 au lieu de 0,26 et un HR de 1 vs trametinib-dabrafenib ;
  - pour la SG : un HR de 1 vs les anti-PD1 et trametinib-dabrafenib.

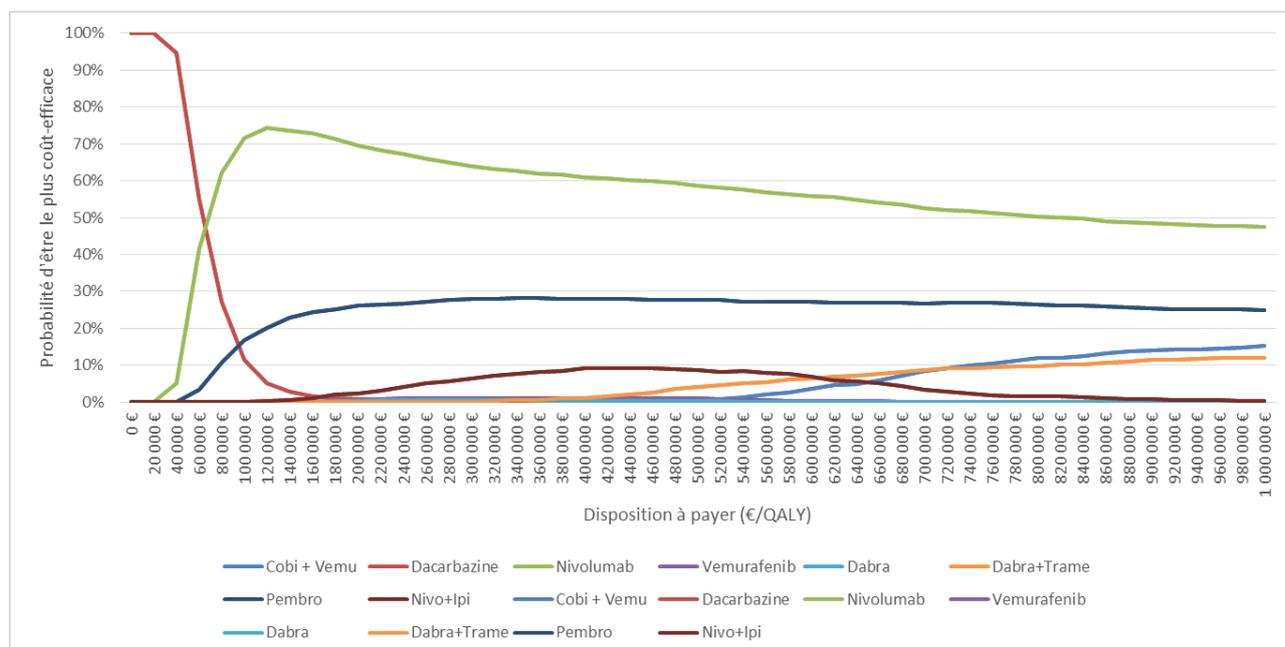
**Tableau 26.** Variation des paramètres de survie de l'analyse en scénario

	Survie sans progression		Survie globale	
	Référence	Scénario	Référence	Scénario
VM.Cobi vs DTIC	<b>0,26</b>	<b>0,21</b>	0,55	0,55
VM.Cobi vs Trametinib-dabrafenib	1,07	1	0,96	1
VM.Cobi vs Vemurafenib	0,59	0,67	0,70	0,70
VM.Cobi vs Dabrafenib	0,67	0,67	0,70	0,70
VM.Cobi vs Pembrolizumab (q3w)	0,58	0,60	0,94	1
VM.Cobi vs Nivolumab	0,60	0,60	<b>1,30</b>	<b>1</b>
VM.Cobi vs Nivolumab-ipilimumab	0,77	1	1	1

De plus, est rapportée en analyse de scénario, l'analyse fondée sur les effets traitements mesurés en termes de facteur d'accélération inverse (1/AFT), en conservant toujours cobimetinib-vemurafenib comme traitement de référence pour estimer les données de survie des comparateurs. Ce scénario correspond à l'analyse de référence revendiquée par l'industriel.

Comme pour les analyses de sensibilité déterministes, l'industriel a transmis pour chaque scénario, les stratégies sur la frontière d'efficacité et les RDCR de chaque stratégie vs cobimetinib-vemurafenib.

La frontière d'efficacité est modifiée uniquement pour les deux scénarios faisant varier les paramètres de survie. Dans le 1<sup>er</sup> cas, les deux associations de thérapies ciblées, trametinib-dabrafénib et cobimetinib-vemurafenib rejoignent nivolumab et DTIC sur la frontière d'efficacité. L'ordre des stratégies n'est pas connu et les RDCR ne sont pas calculables au vu des informations transmises. Dans le 2<sup>ème</sup> cas où les mesures 1/AFT sont utilisées, trois stratégies sont sur la frontière d'efficacité : DTIC, nivolumab avec un RDCR de 61 388€/QALY vs DTIC et cobimetinib-vemurafenib avec un RDCR de 1 096 837€/QALY vs nivolumab. L'analyse probabiliste, disponible pour ce scénario favorable à cobimetinib-vemurafenib, montre que cobimetinib-vemurafenib maximise le bénéfice net au mieux dans 15% des cas à partir d'une disposition à payer extrêmement élevée d'un million d'euros par QALY.



La composition de la frontière d'efficacité n'est modifiée pour aucun des autres scénarios : elle comprend uniquement les stratégies DTIC et nivolumab. L'industriel n'ayant fourni que le RDCR de nivolumab vs cobimetinib-vemurafenib, on peut uniquement observer la variation de ce RDCR qui est négatif en analyse de référence (le gain en santé de nivolumab par rapport à cobimetinib-vemurafenib étant de 0,491 QALY pour une différence de coût de 150 742€ inférieure, le ratio est -307 035 € par QALY). Selon les scénarios, il est compris entre -2 423 075 €/QALY et -71 021 €/QALY avec une médiane à -252 347€/QALY.

### Analyse critique

Compte tenu des résultats présentés, seule la composition de la frontière d'efficacité peut être connue, les résultats de coûts et de santé pour l'ensemble des stratégies ne sont pas rapportés (à l'exception du scénario reposant sur l'utilisation des données du modèle AFT).

Les seuls scénarios pour lesquels cobimetinib-vemurafenib est sur la frontière d'efficacité sont ceux faisant varier les paramètres de survie. Dans le 1<sup>er</sup> scénario, les auteurs choisissent une SG identique pour les associations de thérapies ciblées et les anti-PD1 et une SSP moindre pour la

chimiothérapie par rapport à l'analyse de référence (HR de SSP de cobimetinib vs DTIC de 0,21 vs 0,26), choix qui n'est pas argumenté. L'information sur l'ordre des traitements sur la frontière et leurs RDCR par rapport à la stratégie les précédant n'est pas fournie. L'hypothèse d'efficacité identique entre les deux associations de thérapies ciblées ne permettait pas de calculer le RDCR entre les deux traitements. Le traitement précédant cobimetinib-vemurafenib serait nivolumab avec un RDCR de cobimetinib-vemurafenib de 1 250 028€ par QALY gagné par rapport à nivolumab.

Dans le 2<sup>nd</sup> scénario, les effets traitements relatifs obtenus à partir du modèle AFT ont été appliqués aux courbes de survie de cobimetinib-vemurafenib. Comme décrit précédemment, ce scénario sous-estime la survie sans-progression des anti-PD1. Même dans cette situation favorable à cobimetinib-vemurafenib, pour considérer cette association comme efficiente, le décideur public devrait être disposé à payer un montant de 1 000 000€/QALY gagné. Même à ce niveau de disposition à payer extrêmement élevé, compte tenu de l'incertitude sur les données disponibles, le risque que l'association cobimetinib-vemurafenib ne maximise pas le bénéfice net est de plus de 85%. Toujours dans ce scénario favorable au produit évalué, en fixant le prix de cobimetinib à 0€ (c.à.d. en considérant que le prix de l'association est égal au prix actuel de vemurafenib seul), le RDCR de l'association cobimetinib-vemurafenib vs nivolumab est égal à environ 450 000€ par QALY gagné.

En dehors de ces scénarios faisant varier les paramètres de survie, la frontière n'est jamais modifiée : l'association cobimetinib-vemurafenib n'est jamais efficiente quel que soit le scénario considéré. On peut supposer que dans toutes les situations, l'association cobimetinib-vemurafenib est dominée par nivolumab.

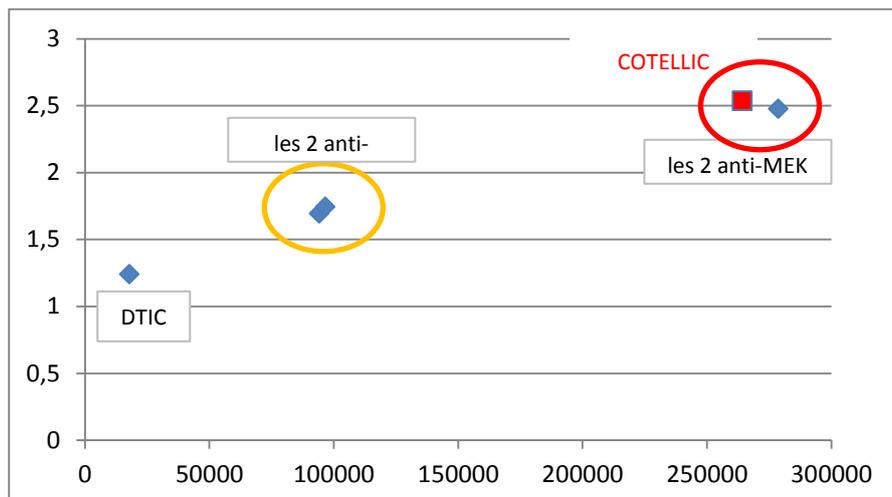
Dans les scénarios de baisse de prix de cobimetinib, le gain en santé de nivolumab par rapport à cobimetinib-vemurafenib étant attendu être le même qu'en analyse de référence, soit 0,491 QALY, il est possible de calculer la différence de coût entre les stratégies. Au vu des RDCR de nivolumab vs cobimetinib-vemurafenib transmis, ceci signifie que le coût de la stratégie cobimetinib-vemurafenib est toujours supérieur à celui de nivolumab même avec des baisses de prix importantes de cobimetinib :

- avec une baisse de prix de 50% de cobimetinib, la stratégie cobimetinib-vemurafenib a un coût total supérieur de ████████ € à celui de nivolumab;
- avec un prix de l'association cobimetinib-vemurafenib au prix de vemurafenib seul, la stratégie cobimetinib-vemurafenib a un coût total supérieur de ████████ € à celui de nivolumab.

Dans l'hypothèse où la prise en charge s'orienterait vers l'utilisation seule des thérapies ciblées en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients BRAF mutés, une analyse complémentaire a été réalisée par le SEESP en excluant les immunothérapies. Dans ce scénario, trois stratégies sont sur la frontière d'efficience : DTIC, dabrafenib avec un RDCR de 156 800€/QALY gagné vs DTIC et cobimetinib-vemurafenib avec un RDCR de 211 370€/QALY gagné vs dabrafenib (cf. [Tableau 27](#)). Il est à noter cependant que les anti-BRAF d'une part et les associations de thérapies ciblées d'autre part sont très proches en termes de coûts et de QALY et qu'il est difficile de les dissocier en termes d'efficience (cf. [Figure 9](#)).

**Tableau 27.** Résultats de l'analyse sans immunothérapie

Stratégie	Coût total (€)	Nombre de QALY gagnés	RDCR (€/QALY gagné)
Dacarbazine (DTIC)	17 815	1,241	—
Vemurafenib	94 058	1,694	Dominée par extension
Dabrafenib	96 534	1,744	156 799
Cobimetinib-vemurafenib	264 152	2,537	211 372
Dabrafenib-trametinib	278 615	2,476	Dominé

**Figure 9.** Frontière d'efficacité de l'analyse sans immunothérapie

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

#### Limites de l'étude

L'industriel souligne parmi les limites de l'analyse que la méthodologie et les données utilisées pour extrapoler les courbes de survie sans progression des immunothérapies (anti-PD1) ne sont pas satisfaisantes, et que « *en l'absence de données comparatives plus fiables, l'évaluation médico-économique de COTELLIC vs. les immunothérapies prête à caution.* »

#### Validité de l'étude

En termes de validité interne, le modèle a été validé par une société externe à la demande de l'industriel afin de garantir son adéquation avec les bonnes pratiques en modélisation. Ceci incluait l'examen des éléments suivants :

- la structure du modèle ;
- les données sources ;
- les hypothèses du modèle ;
- les résultats du modèle ;
- l'analyse de l'impact des principaux paramètres sur le RDCR par QALY ou AVG ;
- l'implémentation du modèle (formules et valeurs utilisées dans Excel par exemples) ;
- la réaction du modèle à l'introduction de paramètres nuls.

Les principales conclusions de la validation du modèle sont les suivantes :

- la modélisation de cobimetinib-vemurafenib est correctement structurée, repose sur des données appropriées et ne contient pas d'erreur d'implémentation ou de calcul ;
- le modèle ne permet pas d'attribuer de décrets d'utilité associés aux effets indésirables, ainsi « *cette omission peut être de nature à biaiser les analyses* ».

Les coûts dans l'état pré et post-progression ont été comparés à ceux retrouvés dans la littérature :

- les coûts mensuels dans l'état pré-progression du modèle « hors coût du traitement » (c.à.d. administration, transport et suivi) s'élèvent à 1 052€ pour nivolumab et 754€ pour pembrolizumab vs 814€ pour les immunothérapies dans l'étude MELISSA ;

- les coûts mensuels dans l'état post-progression du modèle s'élèvent à 823€ (coût agrégé) vs 3 640€ dans MELISSA (coût estimé par l'industriel sur la base d'un coût mensuel de 6 788€ dans MELISSA en enlevant les coûts de fin de vie).

L'industriel a également comparé les coûts d'hospitalisation associés aux effets indésirables utilisés dans la modélisation à ceux de la littérature lorsque cette information était disponible, soit pour quatre effets indésirables (voir Tableau 28).

**Tableau 28. Comparaison des coûts de prises en charge des Els de grade 3/4 dans le modèle et dans l'étude de Wehler et al. 2015**

Evènement indésirable	Coût d'hospitalisation Du modèle	Coût d'hospitalisation Selon Wehler et al 2015
ABDOMINAL PAIN	957,07 €	NA
ANAEMIA	2 656,04 €	2 000 €
ASTHENIA	1 863,78 €	NA
BACK PAIN	2 050,26 €	NA
DEHYDRATION	3 634,51 €	NA
DERMATITIS ACNEIFORM	3 085,05 €	NA
DIARRHOEA	1 714,51 €	1 585 €
FATIGUE	1 863,78 €	NA
HAEMORRHAGE	4 216,33 €	NA
HYPERTENSION	2 277,28 €	1 619 €
MYALGIA	1 572,90 €	NA
NAUSEA	1 326,70 €	NA
NEUTROPENIA	3 601,18 €	2 000 €
PYREXIA	2 561,69 €	NA
RASH	1 667,49 €	- €
RASH MACULO-PAPULAR	1 667,49 €	NA
RENAL FAILURE ACUTE	6 265,97 €	NA
RETINAL DETACHMENT	2 274,69 €	NA

Source : Dossier de l'industriel

En termes de validité externe, les résultats de l'analyse de coût-utilité n'ont pas été comparés à des données externes (par exemple, données de la littérature).

### Analyse critique

#### **Limites de l'étude**

*Comme le souligne l'industriel, la limite principale de l'étude est liée à la méthodologie utilisée pour estimer les données de survie du modèle. Un modèle ne reposant pas sur l'hypothèse d'un effet traitement constant aurait été plus adapté. D'une façon générale, les limites de l'étude sont liées à l'incertitude sur les données de survie de l'ensemble des nouveaux traitements du fait d'un faible recul clinique et de l'absence de comparaisons deux à deux, notamment entre les thérapies ciblées et les immunothérapies. Dans une étude publiée en novembre 2015 par les autorités de santé norvégiennes, ayant pour but de comparer l'efficience des différentes interventions disponibles pour traiter les mélanomes non résecables ou métastatiques (c'est-à-dire les stratégies dabrafenib, vemurafenib, trametinib, cobimetinib, ipilimumab, nivolumab et pembrolizumab, utilisées seules ou en association), les auteurs ont conduit une analyse de la valeur attendue de l'information partielle parfaite qui a identifié les données d'efficacité comme étant la principale source d'incertitude dans le modèle économique, suivies par les données de qualité de vie, les coûts et les événements indésirables graves.*

*Cette incertitude sur les données de survie est d'autant plus importante dans l'étude que les auteurs ont considéré un maintien des effets traitements sur tout l'horizon temporel, hypothèse qui ne se justifie pas au vu du faible recul existant sur les produits évalués.*

*Une autre limite réside dans l'incohérence entre certains choix faits dans la méta-analyse en réseau et dans le modèle économique, en particulier concernant les essais et les comparateurs pris en compte. Les réseaux des méta-analyses intègrent près de la moitié d'essais portant sur des traitements non pris en compte dans le modèle et antérieurs à 2011, c'est-à-dire antérieurs à l'arrivée des nouveaux traitements sur le marché (ipilimumab, vemurafenib). Les auteurs de la méta-analyse ne discutent pas la cohérence du réseau avec et sans ces essais et ceux-ci participent à l'estimation des effets traitements de la méta-analyse. Dans le modèle économique, l'industriel conteste le choix de DTIC comme traitement de référence, alors que DTIC est le comparateur de la moitié des traitements du réseau, sur l'argument que les essais évaluant DTIC ne reflètent pas les conditions de prise en charge actuelle. Ce choix de prendre en compte ou non des essais « anciens » aurait dû être cohérent tout au long de l'étude.*

### **Validité de l'étude**

*En termes de validité interne, l'industriel a mobilisé les outils nécessaires pour l'évaluer avec des résultats satisfaisants. Concernant les coûts de prise en charge des effets indésirables, il aurait été intéressant de discuter les différences. Les tester en analyse de sensibilité ne semblait pas important compte tenu du peu de poids de ces coûts dans celui de la prise en charge totale.*

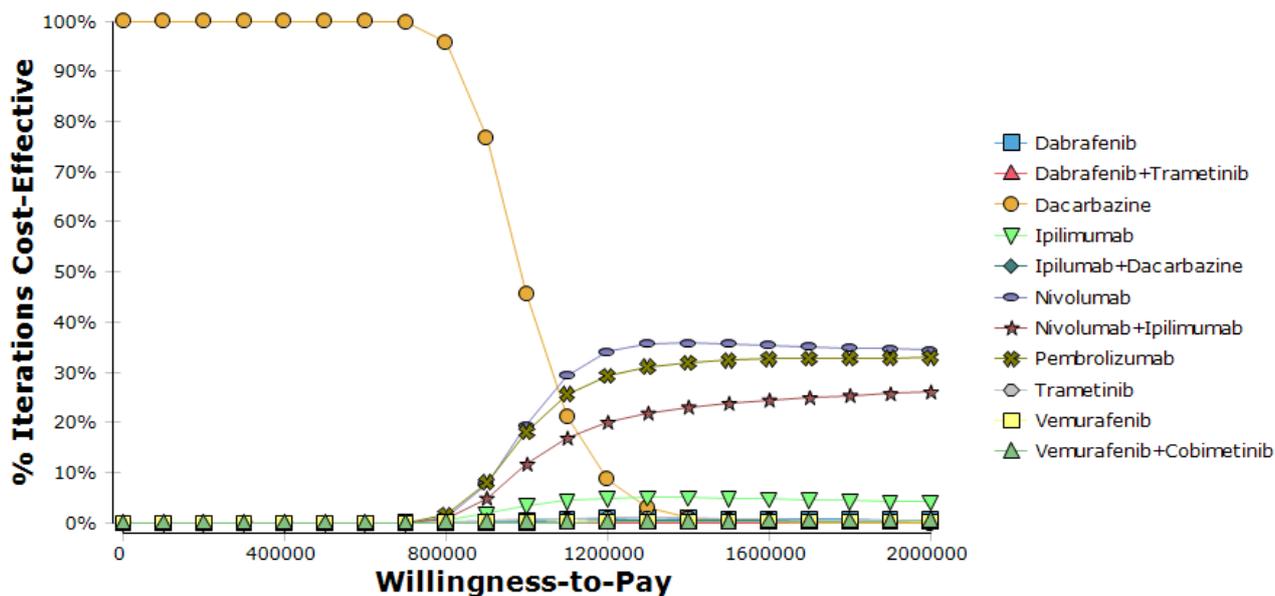
*En termes de validité externe :*

*- En ce qui concerne les résultats cliniques du modèle, le choix de la mesure de l'effet traitement et du traitement de référence s'est fait en fonction de la vraisemblance des résultats obtenus avec les différentes options proposées par rapport à l'état des connaissances sur les traitements.*

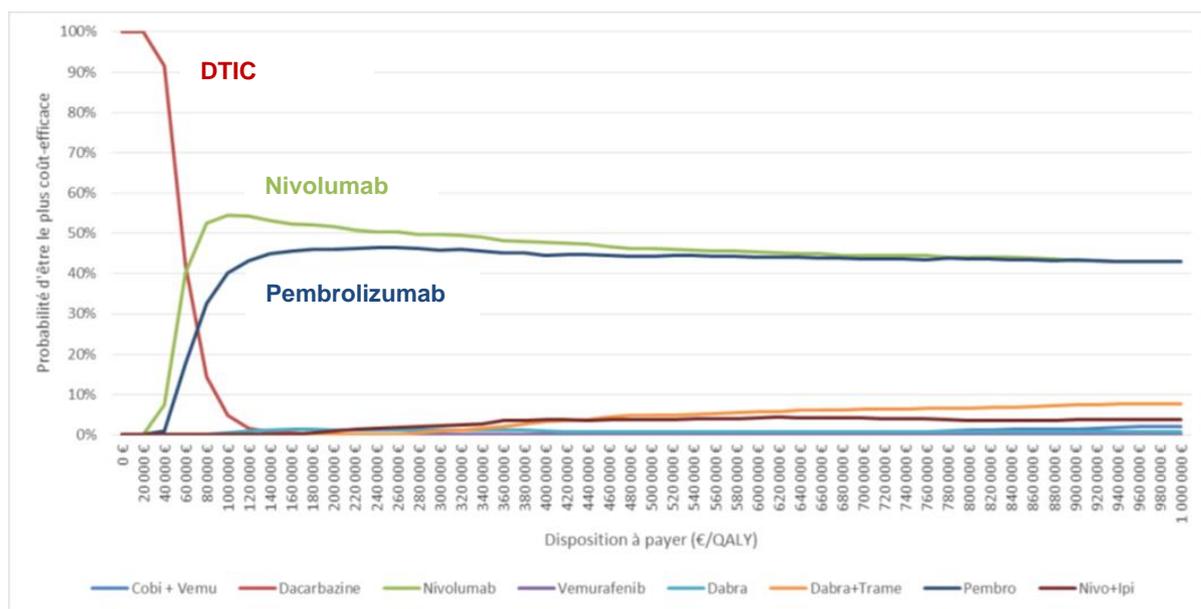
*- En ce qui concerne les résultats en termes d'efficience, il peut être rapporté ceux de l'évaluation conduite par l'agence norvégienne malgré la différence de contexte. En analyse de référence, avec un horizon temporel de 10 ans et aux prix de vente en pharmacie des traitements, trois produits étaient sur la frontière d'efficience : DTIC ; nivolumab avec un RDCR de 109 000 € QALY vs DTIC et cobimetinib-vemurafenib avec un RDCR de 2 152 000 €/QALY vs nivolumab. Au seuil établi en Norvège à 54 000 €/QALY, aucun des nouveaux produits n'étaient efficaces. Une réduction de 84% du prix de cobimetinib-vemurafenib serait nécessaire pour que ce produit soit efficace. Enfin, il est intéressant de noter que les analyses de sensibilité probabilistes fournissent des résultats relativement identiques entre l'analyse norvégienne et l'analyse de l'industriel (cf. Figure 10). En effet, dans l'analyse norvégienne, pour une disposition à payer inférieure à environ 100 000€/QALY, la chimiothérapie est la stratégie avec la plus forte probabilité d'optimiser le bénéfice net (ceci est vrai pour un seuil d'environ 60 000€ dans l'analyse de cobimetinib-vemurafenib). Au-delà de ce seuil, les immunothérapies sont les stratégies optimales en termes de bénéfice net.*

Figure 10 . Courbes d'acceptabilité multi-options

a- Analyse de l'agence norvégienne



b- Analyse de l'industriel



## 5. Annexe 3 - Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire

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

### 5.1 Objectif de l'analyse proposée

L'analyse d'impact budgétaire (AIB) proposée par les auteurs a pour objectif d'estimer d'un point de vue de l'Assurance Maladie l'impact budgétaire (surcoûts et économies) de la mise à disposition du corps médical de cobimetinib en association avec vemurafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 dès la première ligne de traitement.

#### Analyse critique

*L'objectif tel que proposé par les auteurs est conforme à la conduite d'une AIB.*

### 5.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

#### 5.2.1 Perspective et horizon temporel

La perspective de l'AIB est celle de l'Assurance Maladie, principal payeur de soins des dépenses liées aux cancers.

L'horizon temporel retenu est de 5 ans à partir de la date de commercialisation effective de Cotellic® (non déterminée à ce jour). Les années considérées ne sont pas des années civiles mais des années glissantes à partir de la date, théorique, de commercialisation de cobimetinib.

#### Analyse critique

*La perspective et l'horizon temporel considérés par les auteurs sont conformes à la conduite d'une AIB.*

#### 5.2.2 Population cible

La population considérée dans l'AIB correspond aux prévisions du nombre de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600, initiant une première ligne de traitement. L'AIB est limitée à la seule première ligne de traitement. D'après les auteurs, ceci permet de privilégier la qualité de l'estimation au vu des éléments suivants :

- Les traitements utilisés après la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement sont sources de débat ;
- Il est très difficile de déterminer quels seront les traitements de deuxième ligne après des traitements de première ligne qui sont appelés à disparaître de cette première ligne ou n'ont pas encore été validés dans l'indication retenue (dacarbazine, thérapies ciblées en monothérapie, association nivolumab-ipilimumab)
- Il est difficile d'imaginer quels seront les traitements au-delà de cette 2<sup>ème</sup> ligne
- La durée des traitements de deuxième ligne n'est pas connue car aucune étude pour le moment n'a étudié en séquence les traitements ciblés combinés et les immunothérapies et réciproquement.

La population cible est estimée en prenant compte des dernières données d'incidence chez les patients adultes du mélanome non résecable ou métastatique<sup>19</sup> à savoir :

- D'après les données FRANCIM, la prévalence partielle instantanée calculée à la fin de 2004 était de 31 278 cas de mélanomes dont 28 968 sans métastase et 2 310 avec métastases (stade IV) ;
- L'évolution de la prévalence des mélanomes avancés dans le temps peut être considérée comme légèrement croissante. En prenant l'hypothèse d'une évolution de la prévalence équivalente à celle de l'évolution de l'incidence brute de 2,2 % par an, on estime la prévalence des mélanomes de stade IV à la fin 2014 à 2 870 patients ;
- Le ratio entre le stade non résecable IIIc et le stade IV n'est pas connu. Il est estimé à 11,8% sur la base de l'étude MELODY (l'échantillon à l'inclusion de l'étude MELODY comprenait 195 patients de stade IV et 23 patients de stade III non résecable), soit 338 patients (2 870 x 11,8%) de stade non résecable (IIIc). Cela porterait donc la population des mélanomes de stade non résecable (IIIc) ou métastatique (IV) à un maximum de 3 208 patients (2 870 + 338) ;
- La prévalence des mélanomes de stade III non opérables et IV est estimée à 3 208 patients ;
- La fréquence de la mutation BRAF en France est de 38% (INCa, 2012), ainsi on estime le nombre de patients BRAF mutés à 1 219.

Les effectifs de la population cible tels que présentés par les auteurs sont synthétisés dans le Tableau 29. En année 1, seuls les patients incidents sont effectivement traités (N=1219/12=102 nouveaux patients par mois).

**Tableau 29.** Population cible par année

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Prévalence des mélanomes de stade III non opérables et IV	3 208	3 279	3 351	3 424	3 500
% annuel de croissance		2,2 %	2,2 %	2,2 %	2,2 %
Fréquence de la mutation B-RAF en France	38 %	38 %	38 %	38 %	38 %
Nombre de patients atteints de mélanomes de stade III non opérables et IV BRAF mutés	1 219	1 246	1 273	1 301	1 330

Source : modèle AIB fourni par l'industriel suite à l'échange technique

### Analyse critique

*Les calculs et les sources utilisées pour estimer la population cible sont dans l'ensemble acceptables. Les auteurs ont restreint leur AIB à la première ligne de traitement dans l'objectif de présenter une estimation de meilleure qualité. Le SEESP reconnaît l'incertitude qui entoure les traitements au-delà de la première ligne et souligne (tout comme l'industriel) l'intérêt future d'analyses de l'efficacité des stratégies thérapeutiques sur plusieurs lignes (la durée de survie dans l'état « post-progression », et donc les coûts associés, sont dépendants des traitements utilisés en première ligne). Il peut être noté qu'en année 1, seuls les patients incidents sont traités dans la modélisation, ce qui est cohérent avec le choix de ne faire l'AIB que sur la première ligne.*

*La population cible des auteurs correspond aux patients ayant un mélanome de stade IIIc ou IV muté BRAF. Les auteurs font les hypothèses suivantes :*

<sup>19</sup> HAS, avis n°2016.0002/AC/SEM du 13 janvier 2016 du collège de la HAS pour la spécialité OPDIVO (nivolumab) dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique)

- L'évolution de la prévalence équivalente à celle de l'incidence brute par an (2,2 %) et constante au fil du temps ;
- Le ratio IIIc/IV est constant au cours du temps ;
- La fréquence de mutations BRAF est constante au cours du temps.
- Un horizon temporel commençant à la date de commercialisation effective de cobimetinib (non déterminée à ce jour).

Sous ces hypothèses, il aurait pu être attendu un calcul de la population cible à partir de l'année 2016 (au minimum), soit environ une prévalence de 3 000 patients atteints de mélanomes de stade IV, et donc environ 3 350 patients en stade IIIc et IV.

De plus, les auteurs n'ont pas pris en compte le taux de mutations V600 parmi les mutations BRAF, estimé à environ 90% des mutations BRAF totales d'après l'INCa. Ceci revient donc à un nombre de patients atteints de mélanomes de stade III non opérables et IV BRAF mutés V600 à 1 147.

Le SEESP est conscient que ces données restent approximatives et retient donc la prévalence en années 1 utilisée par les auteurs de 1 219 patients avec les réserves mentionnées ci-dessus.

### 5.2.3 Comparateurs

Les auteurs considèrent les comparateurs suivants :

- les anti-BRAF (vemurafenib et dabrafenib) par rapport auxquels cobimetinib et trametinib se positionnent en « add-on » ;
- les immunothérapies anti-PD1 (nivolumab et pembrolizumab) ;
- l'association nivolumab-ipilimumab. Il est possible d'obtenir les résultats de l'AIB avec ou sans ce comparateur (analyse complémentaire) ;
- la dacarbazine.

L'ipilimumab seul est exclu de l'analyse car aucune place en première ligne chez les patients BRAF V600 n'est envisagée.

#### Analyse critique

Les comparateurs considérés par les auteurs sont conformes à la conduite d'une AIB et cohérents avec l'analyse de l'efficience

### 5.2.4 Hypothèses retenues et état des connaissances en termes d'effets de santé

Les auteurs émettent les hypothèses suivantes pour leur AIB :

- Hypothèses liées aux effets des traitements :
  - Les résultats des deux associations de thérapies ciblées (vemurafenib-cobimetinib d'une part et trametinib-dabrafenib d'autre part) ne peuvent être différenciés, ni sur la PFS ni sur l'OS.
  - Les immunothérapies anti-PD1 (nivolumab et pembrolizumab) présentent des caractéristiques similaires tant sur le plan de leur efficacité, de leurs effets secondaires, de leur prix et se différencient uniquement par leur rythme d'administration qui est bimensuel dans un cas et toutes les 3 semaines dans l'autre.

- Les durées de traitement estimées dans l'étude d'efficacité de Cotellic® sont prises en compte. Les coûts de traitement ont été calculés sur la base de ces durées moyennes estimées.
- Hypothèses liées au positionnement des traitements
  - Les associations de thérapies ciblées devraient être commercialisées à des dates très voisines.
  - L'association de cobimetinib-vemurafenib n'est utilisée qu'en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (alors que son indication AMM et son indication revendiquée de remboursement est plus large).
  - Les inhibiteurs BRAF actuellement indiqués en 1<sup>ère</sup> ligne ne seront plus utilisés seuls avec la commercialisation de cobimetinib et de trametinib.
  - En l'absence de commercialisation de cobimetinib, trametinib, nivolumab et pembrolizumab ne sont eux aussi plus commercialisés.

### Analyse critique

*Les hypothèses retenues quant aux effets de santé des traitements, et donc sur les durées de traitement, sont celles utilisées dans l'analyse de l'efficacité présentée précédemment par les auteurs (c.à.d. à partir sur une méthodologie basée sur le facteur d'accélération inverse pour le calcul de la survie sans progression et de la survie globale). On retrouve donc dans le modèle d'impact budgétaire les mêmes limites décrites pour le modèle médico-économique. L'incertitude qui entoure les paramètres liés aux effets de santé (durée de traitement, coûts) est donc très importante et limite l'interprétation des résultats.*

*L'hypothèse d'ajout systématique en « add-on » des anti-MEK aux anti-BRAF est discutée par les auteurs. Selon eux, il est difficilement imaginable d'un point de vue éthique de continuer à utiliser les anti-BRAF seuls (sauf contre-indication majeure aux anti-MEK) devant la supériorité des bithérapies ciblées démontrée dans les essais coBRIM et Combi-d. On peut tout de même se demander si certains patients continueront de recevoir vemurafenib ou dabrafenib en monothérapie, malgré la mise à disposition des anti-MEK.*

*L'hypothèse selon laquelle en absence de commercialisation de Cotellic®, trametinib et les anti-PD1 ne seront eux non plus pas commercialisés est discutable.*

## 5.2.5 Scénarios comparés et population rejointe

Le Tableau 30 présente les scénarios « monde avec » et « monde sans ».

**Tableau 30.** Scénarios considérés par les auteurs dans l'AIB

Scenario 1	Scenario 2
Monde avec cobimetinib	Monde sans cobimetinib
Cobimetinib-vemurafenib	
Trametinib-dabrafenib	
Dacarbazine	Vemurafenib
Nivolumab	Dabrafenib
Pembrolizumab	Dacarbazine
± nivolumab-ipilimumab	

La population rejointe prend en compte la répartition des parts de marché (Tableau 31). La population traitée prend en compte la prévalence de la population cible, la répartition des parts de marché et la durée de traitement de la première ligne. Les parts de marché sont constantes au court du temps (identique pour les 5 années)

**Tableau 31.** Répartition des parts de marché présentées par les auteurs selon les scénarios

Traitements	Scenario 1 « Monde avec Cotellic® »		Scenario 2 « Monde sans Cotellic® »	
	Sans nivolumab + ipilimumab	Avec nivolumab + ipilimumab	Sans nivolumab + ipilimumab	Avec nivolumab + ipilimumab
Vemurafenib			■	■
Dabrafenib			■	■
Cobimetinib- vemurafenib	■	■		
Trametinib-dabrafenib	■	■		
Nivolumab	■	■		
Pembrolizumab	■	■		
Dacarbazine	■	■	■	■
Nivolumab-ipilimumab		■		

■ Traitement non disponible

### Analyse critique

*L'hypothèse de parts de marché constantes au court du temps semble peu réaliste.*

*De plus, les scénarios proposés « monde avec » et « monde sans » ne permettent pas de répondre à l'objectif de l'AIB tel que présenté par les auteurs. En effet, il ne s'agit pas ici d'une AIB de la mise à disposition de cobimetinib mais d'une AIB de la mise à disposition, simultanément, de cobimetinib, trametinib, nivolumab et pembrolizumab. Il peut être noté qu'un tel scénario (évaluant indépendamment l'impact de la commercialisation de Cotellic sur les dépenses de l'Assurance Maladie) présenterait également des limites dans le cadre des hypothèses effectuées par l'industriel, c.à.d. une entière redistribution du marché entre les deux associations de thérapies ciblées et une hypothèse d'isocoût entre les deux produits, menant à un impact budgétaire nul.*

*Il peut être aussi remarqué que dans ce contexte, si l'hypothèse d'isocoût entre les associations anti-BRAF/anti-MEK est soulevée, dans un marché concurrentiel et en supposant un comportement rationnel des utilisateurs (médecins), il peut être envisagé un scénario où le prix de cobimetinib-vemurafenib soit plus faible que celui de trametinib-dabrafenib et que donc cobimetinib-vemurafenib cannibaliserait à 100% le marché (et inversement si trametinib-dabrafenib est moins coûteux).*

Le Tableau 32 présente un exemple **fictif** de présentation des parts de marché dans les 2 scénarios « avec » et « sans » Cotellic évaluant indépendamment l'impact de la commercialisation de Cotellic.

**Tableau 32. Exemple fictif de projection de parts de marché avec et sans la commercialisation de Cotellic**

**Scenario sans la commercialisation de Cotellic®**

Traitements	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Vemurafenib					
Dabrafenib					
Nivolumab					
Pembrolizumab					
Dacarbazine					
Nivolumab-ipilimumab					
Trametinib-dabrafenib					
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

**Scenario avec la commercialisation de Cotellic®**

Traitements	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Vemurafenib					
Dabrafenib					
Nivolumab					
Pembrolizumab					
Dacarbazine					
Nivolumab-ipilimumab					
Trametinib-dabrafenib					
Cobimetinib-vemurafenib					
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

**NB : les parts de marché présentées dans les tableaux ci-dessus sont complément aléatoires, et ne servent ici qu'à illustrer la présentation possible de l'évolution des parts de marché dans les deux scénarios avec et sans la commercialisation de Cotellic.**

### 5.3 Mesure et valorisation des coûts

Les coûts correspondent à ceux estimés dans l'analyse d'efficience. Ils n'ont pas été actualisés dans l'AIB.

Les coûts intégrés dans l'AIB correspondent aux coûts mensuels des traitements (les doses et les durées considérées correspondent donc à celles décrites dans les RCP), de suivi et des événements indésirables. Les auteurs ont considéré des scénarios avec gaspillage et des scénarios sans gaspillage (Tableau 33 et Tableau 34).

**Tableau 33.** Coût complet des traitements pris en compte dans la modélisation d'impact budgétaire - SANS gaspillage

Stratégie	Coût mensuel traitement	Coût mensuel administration	Coût mensuel suivi	Coût mensuel Eis	Coût mensuel totaux *
Cobimetinib-vemurafenib	██████	██████	██████	██████	14 984,16 €
Trametinib-dabrafenib	██████	██████	██████	██████	14 985,55 €
Vemurafenib	██████	██████	██████	██████	7 885,62 €
Dabrafenib	██████	██████	██████	██████	7 361,40 €
Dacarbazine	██████	██████	██████	██████	827,40 €
Nivolumab	██████	██████	██████	██████	7 709,55 €
Pembrolizumab	██████	██████	██████	██████	8 782,11 €
Ipilimumab	██████	██████	██████	██████	24 125,68 €

Source : Rapport technique AIB

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

**Tableau 34.** Coût complet des traitements pris en compte dans la modélisation d'impact budgétaire - AVEC gaspillage

Stratégie	Coût mensuel traitement	Coût mensuel administration	Coût mensuel suivi	Coût mensuel Eis	Coût mensuel totaux
Cobimetinib-vemurafenib	██████	██████	██████	██████	14 984,16 €
Trametinib-dabrafenib	██████	██████	██████	██████	14 985,55 €
Vemurafenib	██████	██████	██████	██████	7 885,62 €
Dabrafenib	██████	██████	██████	██████	7 361,40 €
Dacarbazine	██████	██████	██████	██████	827,40 €
Nivolumab	██████	██████	██████	██████	8 658,50 €
Pembrolizumab	██████	██████	██████	██████	9 354,51 €
Ipilimumab	██████	██████	██████	██████	28 480,11 €

Source : Rapport technique AIB

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

### Analyse critique

*Les coûts post-progression n'ont pas été intégrés puisque l'AIB se limite à la première ligne de traitement. On peut se référer à l'analyse critique des coûts pour l'étude de l'efficience. Il est conforme à la conduite d'une AIB de ne pas avoir actualisé ces coûts.*

## 5.4 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

**Compte tenu des scénarios proposés qui ne permettent pas d'évaluer l'impact seul de la commercialisation de cobimetinib sur les dépenses de l'Assurance Maladie, de l'incertitude sur les données utilisées pour estimer les durées de traitements (fondées sur les mesures d'effets AFT plutôt que les HR), et des hypothèses de projection des parts de marché très peu réalistes, l'interprétation des résultats présentés ci-dessous est extrêmement limitée.**

Le scénario de référence est présenté selon l'hypothèse « sans gaspillage » et considère l'association nivolumab-ipilimumab parmi les comparateurs. L'impact budgétaire correspond à la différence entre le scénario « monde avec » et « monde sans » et s'élève à [REDACTED] € sur 5 ans (Tableau 35).

**Tableau 35.** Résultats du scénario de référence

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul sur 5 ans
<b>Scénario 1 avec commercialisation de COTELLIC® (mais également de MEKINIST®, d'OPDIVO®, de KEYTRUDA®, tous produits supposés arrivant sur le marché au même moment)</b>						
Cobimetinib-vemurafenib	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Trametinib-dabrafenib	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Vemurafenib	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dabrafenib	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dacarbazine	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Nivolumab	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Pembro-lizumab	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Nivolumab-ipilimumab	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Total	██████	██████	██████	██████	██████	██████
<b>Scénario 2 en l'absence le commercialisation de COTELLIC® (mais également de MEKINIST®, d'OPDIVO®, de KEYTRUDA®, tous produits supposés arrivant sur le marché au même moment)</b>						
Cobimetinib-vemurafenib	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Trametinib-dabrafenib	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
vemurafenib	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dabrafenib	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dacarbazine	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Nivolumab	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Pembro-lizumab	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Nivolumab-ipilimumab	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Total	██████	██████	██████	██████	██████	██████
<b>Impact</b>	██████	██████	██████	██████	██████	██████

<b>budgétaire sans gaspillage</b>						
-----------------------------------	--	--	--	--	--	--

Source : Rapport technique AIB

### Analyse critique

*La présentation des résultats est conforme à la conduite d'une AIB. Cependant, comme évoqué plus haut, ces résultats correspondent à ceux d'une AIB de la mise à disposition, en même temps, de cobimetinib, trametinib, nivolumab et pembrolizumab et non à une AIB de cotellic® seul. Ainsi, il n'est pas possible d'interpréter les chiffres présentés par les auteurs.*

## 5.5 Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

Des analyses de sensibilités ont été développées par les auteurs :

- Intégration du gaspillage sur les traitements délivrés en fonction du poids des patients : entraîne une hausse de l'impact budgétaire cumulé à 5 ans de 8,3 % (█████ millions d'euros)
- Variation de la fréquence de la mutation BRAF en France : Le scénario de référence considère une fréquence constante de 38 % de mutations BRAF parmi l'ensemble des mélanomes de stade III et IV. Si la fréquence de cette mutation évolue, l'impact sur l'impact budgétaire est très important : par exemple, si la fréquence augmente à 60 %, l'impact budgétaire augmente de 57,9 % (█████ € sur 5 ans).
- Exclusion de la combinaison nivolumab-ipilimumab : elle conduit à une diminution de l'impact budgétaire cumulé à 5 ans de - 22,40 % (█████ €).
- Variation des coûts des bithérapies ciblées : les auteurs présentent des scénarios où seul le coût total des bithérapies ciblées varie ; les autres paramètres et en particulier le coût actuel des anti-BRAF, ne sont pas modifiés. Une hausse de + 10% se traduit par une augmentation de 15,1 % de l'impact budgétaire cumulé à 5 ans (█████ €). Une baisse de - 10 % se traduit par une diminution de - 15,1 % de l'impact budgétaire cumulé à 5 ans (█████ €). Une baisse de - 20 % se traduit par une diminution de - 30,3 % de l'impact budgétaire cumulé à 5 ans (█████ €).
- Diminution de la part de marché des bithérapies ciblées : d'après les auteurs, toute diminution de la part de marché des combinaisons de thérapies ciblées se traduirait par une augmentation de la part de marché des immunothérapies. Selon eux, il n'y a en effet plus de place pour les anti-BRAF seuls. Si la part de marché des combinaisons de thérapies ciblées est ramenée à 50 % (au lieu de 70 %), alors l'impact budgétaire cumulé à 5 ans diminue de - 5,1 % (█████ €).

### Analyse critique

*Les résultats des analyses de sensibilité présentés par les auteurs n'apportent pas d'information quant à l'impact de la mise à disposition de cobimetinib. Ils soulignent l'impact de l'arrivée de cobimetinib, trametinib, nivolumab et pembrolizumab. On remarque néanmoins que le coût des bithérapies ciblées est un paramètre qui a une grande influence sur cette analyse d'impact budgétaire.*

*La diminution de la part de marché des bithérapies ciblées a un moindre impact, à nuancer du fait de la définition du « monde avec » et du « monde sans » (qui considère un monde avec uniquement des patients traités par anti-BRAF en monothérapie).*

*La hausse de l'impact budgétaire liée à l'hypothèse de gaspillage est due à l'impact de la mise à disposition des immunothérapies (anti-PD1, ipilimumab), dont la posologie est liée au poids des patients.*

*L'augmentation théorique de la fréquence de la mutation BRAF a un impact sur la taille de la population cible et entraîne, de façon logique, une augmentation de l'impact budgétaire.*

*L'utilisation de la combinaison ipilimumab + nivolumab en première ligne du mélanome de stade IIIc ou IV est discutable à ce jour. Son exclusion de l'AIB entraîne une répartition de ses parts de marché vers les immunothérapies en monothérapie et, par-là, une diminution de l'impact budgétaire.*

## 6. Annexe 4 - Grille d'évaluation ISPOR de la méta-analyse en réseau

### Checklist ISPOR <sup>20</sup>

	Oui	Non	Ne peut pas répondre		
			Non rapporté	Information insuffisante	Autre
<b>A. PERTINENCE DE LA META-ANALYSE POUR LA QUESTION D'EVALUATION</b>					
1. La population de la revue correspond-elle à la population d'intérêt ?	x				
2. Les comparateurs pertinents sont-ils tous inclus ?	x				
3. Tous les critères de jugement pertinents sont-ils évalués ?	x				
4. Le contexte de la revue est-il applicable à celui de la question d'évaluation ?	x				
<b>Conclusion</b> : la méta-analyse est-elle suffisamment pertinente au regard de la question d'évaluation ?	x				
<b>B. VALIDITE DE L'ANALYSE</b>					
<b>B.1. Preuves utilisées pour la méta-analyse</b>					
1. Tous les ECR pertinents ont-ils été identifiés et inclus dans la MA ?	x				
2. Les essais des interventions à évaluer forment-ils bien un réseau ?	x				
3. Des essais de mauvaise qualité méthodologique ont-ils été inclus de façon évidente, conduisant à un risque de biais ?				x	
4. Y a-t-il un biais lié à la sélection des critères de jugement dans les essais ?		x			
5. Y a-t-il des différences systématiques dans la répartition des covariables d'interaction entre les essais comparant deux traitements (comparaisons directes) dans le réseau ?				x	
6. Si Oui, est-ce que ce déséquilibre a été identifié préalablement à la comparaison des résultats des essais ?		x			
<b>Jugement général</b> : Les potentielles covariables d'interaction avec l'effet traitement n'ont pas été clairement identifiées (il n'est pas non plus rapporté de revue de littérature ou de consultation d'experts sur ce sujet), en dehors du score ECOG. Les auteurs ne parlent pas des éventuelles différences entre les critères de sélection dans les essais. Seules 4 caractéristiques des patients à l'inclusion sont rapportées par essai : l'âge, le sex ratio, le statut mutationnel BRAF, le score ECOG, ainsi que la durée du traitement. Concernant le score ECOG (classé en 3 catégories), les distributions dans les différents bras d'essais semblent relativement comparables. L'évaluation de la validité interne des essais n'est pas rapporté, ni en termes de méthode, ni de résultat. Cependant cela semble avoir été fait compte tenu que des analyses de sensibilité ont été réalisées en excluant les essais à risque de biais élevé.					
<b>B.2. Analyse statistique</b>					
7. Les méthodes statistiques utilisées préservent-elles la randomisation intra-étude ?	x				
8. Si des comparaisons à la fois directes et indirectes existent pour comparer deux traitements, la cohérence des résultats a-t-elle été évaluée? Une seule boucle fermée a permis d'étudier la cohérence d réseau. Le test d'hétérogénéité n'a pas mis en évidence d'incohérence.	x				
9. En cas d'absence d'incohérence des estimations directes et indirectes, celles-ci ont-elles été combinées par une approche mixte ? Oui, mais cela concerne un seul cas. Toutes les comparaisons du réseau sont de comparaisons indirectes.	x				

<sup>20</sup> Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, Salanti G. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. Value Health. 2014 Mar;17(2):157-73

10. En cas d'incohérence ou de déséquilibre dans la distribution des covariables d'interaction entre les différents types de comparaisons du réseau d'essais, les auteurs ont-ils essayé de minimiser ce biais dans l'analyse ?				x	
11. Est-ce que le rationnel pour utiliser des effets fixes ou aléatoires est valide ?	x				
<p><b>Jugement général :</b> Les branches du réseau sont le plus souvent alimentées par un seul essai, limitant l'exploration de la cohérence du réseau. De plus, en dehors du score ECOG et de la qualité des essais, les auteurs n'ont pas discuté l'éventuel déséquilibre entre covariables d'interaction entre essais et/ou comparaisons. Il est donc difficile d'évaluer si la règle de transitivité peut effectivement s'appliquer pour conduire les comparaisons indirectes.</p> <p>Les seules covariables d'interaction considérées dans l'analyse sont le score ECOG et la qualité des essais. Les auteurs ont fait deux analyses de sensibilité : l'une en excluant les essais pour lesquels l'état des patients en termes de score ECOG n'était pas connu, l'autre en excluant les essais à haut risque de biais. Ces analyses n'ont pas mis en évidence de différence par rapport à l'analyse de référence.</p>					
<b>B3. Qualité du reporting et transparence</b>					
14. Est-il fourni une représentation graphique ou tabulée du réseau avec le nombre d'ECR pour chaque comparaison directe ?	x				
15. Les résultats individuels des essais sont-ils rapportés ?		x			
16. Les résultats des comparaisons directes sont-ils rapportés séparément des résultats des comparaisons indirectes ou du réseau ?		x			
17. Les résultats de toutes les comparaisons du réseau obtenus par la méta-analyse sont-ils rapportés et accompagnés d'une mesure de l'incertitude ?	x				
18. Est-il fourni un classement des interventions en fonction de l'estimation de leur effet et de l'incertitude sur cette estimation et ce pour chaque critère de jugement ?	x				
19. Est-ce que l'impact des caractéristiques des patients ayant une influence importante sur l'effet traitement est rapporté ?		x			
<p><b>Jugement général :</b> L'interprétation des résultats est très limitée du fait de l'absence de league table rapportant les résultats des essais individuels ainsi que ceux issus des comparaisons directes en miroir des résultats de la méta-analyse.</p>					
<b>B4. Interprétation</b>					
20. Les conclusions sont-elles en adéquation avec les résultats ? <i>Les résultats sur les anti-PD1 ne sont pas discutés.</i>		x			

**Abréviations :** ECR : essai contrôlé randomisé, MA : méta-analyse

## 7. Annexe 5 – Echange avec l'industriel

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

---

### Analyse de référence

- 1) Il est attendu qu'une nouvelle analyse de référence soit réalisée en cohérence avec les demandes exposées dans la suite de ce document. Par rapport à l'analyse précédemment proposée, cette analyse de référence devra prendre en compte :
- un horizon temporel de 15 ans (cf. question 2) ;
  - le comparateur nivolumab-ipilimumab en posant l'hypothèse d'une survie globale (SG) similaire à celle de cobimetinib-vemurafenib (cf. questions 4 et 14) ;
  - les effets traitements vs chimiothérapie (DTIC) estimés dans la méta-analyse en réseau pour toutes les stratégies du modèle. Les estimations sont attendues être produites en utilisant un modèle ne reposant pas sur l'hypothèse d'un effet traitement constant (par défaut les HR du modèle PH sont attendus être utilisés, cf. question 11) ;
  - les événements indésirables (EI) sur la base i) d'un taux d'incidence appliqué à chaque cycle et estimé selon une méthodologie adéquate (prenant notamment en compte le suivi et le nombre de patients des essais) pour les EI récurrents et ii) d'un pourcentage appliqué au début du traitement pour les autres EI (cf. question 6) ;
  - une prise en compte de la désutilité liée aux événements indésirables (cf. question 19) :
    - i. soit via des valeurs d'utilité pré- et post-progression estimées par traitement en mettant en œuvre une méta-analyse en réseau (prenant donc en compte implicitement les décréments d'utilité associés aux EI) ;
    - ii. soit via des scores d'utilité pré- et post-progression, communs pour tous les traitements, en prenant en compte en plus des désutilités associées aux EI.

Concernant les estimations des paramètres du modèle (proportions de patients dans les différents états du modèle, fréquences des EI, utilités, désutilités et coûts), toutes les modifications faites en réponse aux demandes devront être intégrés dans l'analyse de référence (et par extension aux analyses de sensibilité). Une justification est attendue dans tous les cas où les modifications demandées ne seraient pas apportées.

---

### Choix structurants

#### L'horizon temporel

- 2) Au vu des données disponibles dans le mélanome avancé, l'horizon temporel est trop court pour intégrer l'ensemble des différentiels de résultats attendus. Il est attendu qu'une nouvelle analyse de référence soit réalisée avec un horizon temporel de 15 ans

et que des analyses de sensibilité soient faites avec des horizons temporels de 5, 10 et 20 ans.

### La population d'analyse

- 3) Il semble y avoir une confusion entre population d'analyse et population simulée. Pourriez-vous décrire la population d'analyse en France sur la base des données de vie réelle disponibles (cohortes, registres, etc.) ? La méthodologie des études doit être rapportée et la représentativité de ces études discutée. Ceci s'applique notamment aux études mentionnées Mel-Base et le registre SEER.

### Les stratégies comparées

- 4) Il est attendu une analyse de référence intégrant l'association nivolumab-ipilimumab. Il est également attendu une analyse complémentaire excluant nivolumab-ipilimumab de la liste des comparateurs, accompagnée si possible de toutes les analyses de sensibilité.

### Les événements indésirables (EI)

- 5) Pouvez-vous détailler l'ensemble des calculs et sources utilisées pour générer les coûts (et par extension les fréquences estimées à chaque cycle) associés aux effets indésirables pour chacune des interventions ?

*Explication de la question :* Les coûts globaux des effets indésirables semblent rentrés directement « à la main » dans le modèle dans le rang de cellules « K9:K15 » de la feuille de calcul « Analysis results ». Le Tableau 36 ci-dessous reprend les valeurs utilisées pour estimer les coûts des effets indésirables à la fin de l'horizon temporel. Pouvez-vous expliquer d'où proviennent ces coûts (p.ex. code VBA) ? Ils semblent avoir été calculés séparément du modèle. Si c'est le cas, il est alors impossible d'utiliser le modèle en l'état ; p.ex. effectuer une analyse en changeant l'horizon temporel. Il est attendu que les résultats du modèle soient générés au sein même du modèle via les données d'entrée, ou dans le cas contraire que cela soit clairement justifié et expliqué, et qu'un fichier séparé soit fourni avec l'ensemble des détails des calculs effectués, et que ces calculs soient reproductibles en variant les paramètres de l'analyse.

Tableau 36. Coûts totaux des effets indésirables utilisés dans le modèle Excel

Stratégie	Coût pré-progression
	Effets indésirables
Cobimetinib + Vemurafenib	313,504465742851 €
Dabrafenib+Trametinib	631,073754223079 €
Vemurafenib alone	99,5700349170055 €
Dabrafenib	17,123624877597 €
Nivolumab	0,000000000000 €
Pembrolizumab	0,000000000000 €
Dacarbazine	300,098405493906 €

- 6) Sachant que certains EI apparaissent en début de traitement uniquement alors que d'autres surviennent de manière récurrente (ex : nausées, vomissements, ...), il est attendu un traitement différentiel des EI dans le modèle suivant cette caractéristique :

- a. Les EI apparaissant de façon récurrente doivent être intégrés en appliquant un taux par cycle sur toute la durée du traitement. Ce taux d'incidence doit être calculé en prenant en compte le nombre de patients et la durée de suivi des essais selon une méthodologie adéquate (en considérant par exemple le nombre de patients-temps).
- b. Les EI survenant uniquement en début de traitement doivent être appliqués sous forme de pourcentage, comme cela a été fait pour l'ensemble des EI (à la réserve de l'explication de l'estimation du pourcentage utilisé demandée à la question 5). L'identification de ces EI doit être dûment justifiée.

7) Pourriez-vous expliciter comment les pourcentages d'EI de grade 3-4 liés au traitement (tableau 15 du rapport technique) ont été estimés (sources de données avec justification de la sélection et modalités de calcul dans le cas où plusieurs études sont disponibles) ? Pourriez-vous préciser si ces EI ont été pris en compte sur la population de tolérance (tous les patients ayant été exposés au moins une fois au traitement) ?

*Explication de la question : Il est notamment attendu un tableau indiquant pour chaque traitement : les sources de données, le pourcentage total d'EI de grade 3-4 liés au traitement rapporté dans l'essai avec le nombre de patients et la durée de l'essai et le pourcentage d'EI finalement retenu dans le modèle.*

8) Compte tenu de la définition du CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)<sup>21</sup>, il est attendu que tous les EI de grade 3 et 4 donnent lieu à une hospitalisation. Dans le cas contraire, une justification forte de ce choix est attendue ainsi qu'un détail des sources et modes de calcul des pourcentages d'hospitalisation liés à chaque EI (tableau 19 du rapport technique) ?

9) Pourriez-vous davantage justifier le fait de ne pas avoir considéré d'EI pour les anti-PD1 ?

---

<sup>21</sup> **Grade 3** : événement sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne. **Grade 4** : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence.

## Modélisation

### La population simulée

- 10) Pouvez-vous discuter la représentativité des patients de l'essai coBRIM par rapport à la population de patients à traiter en France?

### La modélisation des données de survie

- 11) Au vu des éléments fournis dans le rapport de la méta-analyse, l'hypothèse d'un effet traitement constant n'est pas vérifiée dans plusieurs essais, tant pour le modèle PH que pour le modèle AFT et en particulier pour la SSP (Figure 29 p 102 du rapport de la méta-analyse). Ceci est d'autant plus problématique que, à l'exception de la chimiothérapie, le seul résultat de la méta-analyse utilisé dans le modèle médico-économique est celui du facteur d'accélération inverse de la SSP des anti-PD1. On note de plus pour ce résultat, une grande différence par rapport à l'estimation du HR (Tableau 7. ), ce qui i) n'est pas discutée par les auteurs et ii) ne soutient pas le choix de retenir l'inverse du facteur d'accélération qui semble particulièrement défavorable aux anti-PD1. Par conséquent, les choix faits en termes d'estimation d'effets traitements relatifs dans le modèle médico-économique ne sont méthodologiquement pas acceptables. Il est donc attendu :
- qu'une nouvelle méta-analyse soit conduite en utilisant une approche statistique ne reposant pas sur l'hypothèse d'un effet traitement constant (prise en compte d'effets traitement dépendants du temps, par exemple par la méthode des polynômes fractionnaires<sup>22</sup>). Dans le cas où la réalisation d'une telle méta-analyse ne serait pas faisable dans les délais, les résultats en termes de HR du modèle PH sont à privilégier compte tenu qu'ils sont plus conservateurs, notamment sur la SSP des anti-PD1 (cf. Tableau 7. ) ;
  - que les effets traitements relatifs estimés dans cette méta-analyse soient utilisés pour toutes les stratégies comparées dans le modèle ;
  - que les courbes de survie de référence soient celles de la chimiothérapie DTIC, comparateur historique pour lequel on dispose du plus long recul clinique dans le mélanome avancé.

*Explication de la question : les résultats utilisés dans le modèle en termes d'effets traitements, en particulier ceux de la survie sans progression des anti-PD1, amène, comme vous le soulignez, à sous-estimer la survie sans progression des anti-PD1. Ceci se traduit dans le modèle par une période moyenne de 2,61 ans dans l'état post-progression pour les anti-PD1 vs 1.67 ans pour les associations de thérapies ciblées sachant que l'hypothèse posée est une prise en charge identique dans l'état post-progression quel que soit le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne. Ces résultats incohérents soulignent la méthodologie inadéquate du modèle pour l'estimation des effets traitements.*

<sup>22</sup> Jansen JP. Network meta-analysis of survival data with fractional polynomials. BMC Med Res Methodol. 2011;11:61

Tableau 37. Estimations de la méta-analyse des effets relatifs de cobimetinib-vemurafenib vs autres traitements

	Survie sans progression		Survie globale	
	1/AFT	HR	1/AFT	HR
DTIC	0,20 [0,16-0,25]	0,26 [0,20-0,34]	0,49 [0,37-0,65]	0,55 [0,41-0,89]
Vemurafenib	0,63 [0,53-0,75]	0,59 [0,47-0,73]	0,73 [0,59-0,90]	0,70 [0,54-0,89]
Dabrafenib	0,60 [0,46-0,77]	0,67 [0,49-0,92]	0,63 [0,47-0,86]	0,70 [0,48-1,02]
Trametinib-dabrafenib	0,96 [0,76-1,21]	1,07 [0,80-1,43]	0,89 [0,68-1,16]	0,96 [0,68-1,35]
Pembrolizumab (q3w)	<b>0,27 [0,18-0,41]</b>	<b>0,58 [0,37-0,93]</b>	0,78 [0,43-1,42]	0,94 [0,48-1,87]
Nivolumab	<b>0,29 [0,22-0,39]</b>	<b>0,60 [0,42-0,87]</b>	1,06 [0,71-1,58]	1,30 [0,83-2,04]
Nivolumab-ipilimumab	<b>0,34 [0,24-0,50]</b>	<b>0,77 [0,50-1,18]</b>	Non disponible	Non disponible

- 12) Pouvez-vous corriger la Figure 7 de la page 41 du rapport technique ?**
- 13) Il est attendu un tableau rapportant les essais intégrés dans les réseaux de la méta-analyse (SSP et SG du scénario 5) en indiquant : le nom de l'essai, la date d'analyse avec la référence de la publication correspondante, la contribution au(x) réseau(x) SSP et/ou SG, la durée de suivi, les caractéristiques des patients et des essais susceptibles d'être des covariables d'interaction avec l'effet traitement.**
- 14) Compte tenu du fait que les données de SG de nivolumab-ipilimumab ne sont pas disponibles (ce traitement ne peut donc pas être intégré au réseau de la méta-analyse sur la SG), il est attendu que l'hypothèse d'une SG identique à celle de cobimetinib-vemurafenib soit posée en analyse de référence.**
- 15) Il est attendu une explication détaillée de l'extrapolation des données de SG, les informations transmises page 64 du rapport technique<sup>23</sup> n'étant absolument pas suffisantes. Si la méthode d'extrapolation des données de survie globale à long terme est modifiée suite à la demande de considérer la chimiothérapie comme traitement de référence, alors la nouvelle méthode d'extrapolation doit être clairement expliquée.**
- 16) Pourriez-vous fournir les pourcentages de patients dans les trois états du modèle (vivants sans progression, en progression, décédés) à 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans, 5 ans, 10 ans, 15 ans et 20 ans pour tous les traitements comparés ? Ces résultats sont attendus être présentés dans un tableau (cf. exemple Tableau 38 ci-dessous).**

Tableau 38. Exemple de présentation des résultats

	cobimetinib-vemurafenib			vemurafenib			...	DTIC		
	SSP	PP	DCD	SSP	PP	DCD		SSP	PP	DCD
1										
2										
3										
4										
5										
10										
15										
20										

<sup>23</sup> « Une solution technique a été adoptée en ajustant simultanément par une fonction paramétrique les données de survie globale de l'essai coBRIM et les données en vie réelle du programme SEER corrigées de l'effet de la mortalité générale par sexe et âge (pour chaque pays ayant contribué aux inclusions dans l'essai coBRIM au prorata de la répartition géographique de la population d'inclusion). Cet ajustement complexe a été réalisé par un modèle dit « de mélange » dont l'effet principal, par rapport à un modèle d'extrapolation paramétrique classique est de modifier l'allure de la queue de distribution au-delà d'une période de plusieurs années de vie. »

**Notes.** SSP : vivants ne survie sans progression, PP : vivants en post-progression, DSC : décédés, DTIC : dacarbazine

- 17) Pourriez-vous expliciter les différentes étapes de la méta-analyse, notamment la méthode de reconstruction des données individuelles à partir des courbes de Kaplan-Meier. Pourriez-vous discuter les éventuels biais liés à la méthode employée ? Pourriez-vous expliquer pourquoi la reconstruction des données individuelles a également été faite pour l'essai coBRIM sachant que les données individuelles sont a priori en votre possession ? Pourriez-vous discuter les différences entre les HR rapportés dans les essais et les HR recalculés ?

## Identification, mesure et valorisation des états de santé

### Données d'utilité retenues dans le modèle

- 18) Il est attendu que soit rapportée la recherche documentaire mise en œuvre sur les utilités et que le choix des sources de données finalement utilisées soit justifié. Il est attendu par ailleurs que les éventuelles sources identifiées non retenues pour l'analyse de référence soient utilisées en analyse de sensibilité.**

*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. La méthode (incluant la stratégie de recherche et les critères de sélection des études) et les résultats de la recherche documentaire doivent être présentés.*

- 19) En l'état actuel, la méthode utilisée pour estimer les utilités dans le modèle n'est pas adéquate. Il est donc attendu :**
- a. soit que des scores d'utilité pré- et post-progression soient estimés pour chaque traitement en mettant en œuvre une méta-analyse en réseau sur la base des effets traitements en termes de QALY observés dans les essais ;**
  - b. soit que des scores d'utilité pré- et post-progression, communs pour tous les traitements, soient utilisés en prenant en compte des désutilités associées aux événements indésirables. Dans ce cas, utilités et désutilités doivent avoir été estimées par une même étude dans la population d'analyse (p.ex. de Beusterien et al. 2009<sup>24</sup>).**

*Explication de la question : L'utilité associée à l'état de santé pré-progression est dérivée des données recueillies dans l'essai clinique coBRIM. Ceci suppose donc la prise en compte d'une éventuelle désutilité associée aux effets indésirables dans le score d'utilité global qui s'applique uniformément à tous les traitements. Ceci revient donc à faire l'hypothèse implicite que les autres traitements, notamment les anti-PD1, ont le même profil de tolérance que les thérapies ciblées.*

- 20) Pouvez-vous préciser le protocole (p.ex. fréquence de recueil) utilisé pour renseigner le questionnaire EQ-5D-5L dans l'essai coBRIM ?**
- 21) Il semble y avoir une erreur dans la source utilisée pour dériver le score d'utilité associé à l'état de santé post-progression (c.à.d. 0,59)? Merci de rectifier le cas échéant.**

*Explication de la question : Il semblerait que la valeur utilisée dans le rapport d'efficience provienne de Beusterien et al. 2009<sup>24</sup> (valeur pour le Royaume Uni) et non de Beusterien et al. 2003.*

- 22) Conformément au guide méthodologique, il est rappelé que la matrice de pondération française (Chevallier et al. 2010) doit être utilisée. Dans le cas contraire, une justification est attendue.**

---

<sup>24</sup> Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati s, et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. British Journal of Cancer (2009) 101, 387 – 389. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2720221/pdf/6605187a.pdf>

**23) Pouvez-vous détailler la méthodologie utilisée dans le modèle Excel pour tenir compte de la dépendance au temps des scores d'utilités associés à l'état de santé post-progression?**

*Explication de la question* : Par exemple pour cobimetinib-vemurafenib, l'utilité associée à l'état de santé post-progression semble avoir été estimée dans la feuille de calculs « Combo-therapies » à la colonne « AL » avec la condition suivante :

Si  $t < 4$  alors Utilité post-progression = Utilité « Progression (< 5 years) »

Sinon Utilité post-progression = Utilité « Progression ( $\geq 5$  years) ».

- Remarque 1 : Pourquoi la condition dans les calculs porte sur la 4<sup>ème</sup> année et non la 5<sup>ème</sup> ?

- Remarque 2 : Pourquoi la variable de temps « t » renvoie au nombre de cycles depuis le début du modèle et non depuis la progression ?

Il est a priori attendu que chaque valeur d'utilité soit associée à un état de santé. Le modèle devrait donc prendre un compte deux états distincts pour la progression avant et après 5 ans.

---

## Identification, mesure et valorisation des coûts

**24) D'une façon générale, il est attendu que soit rapportée la recherche documentaire effectuée sur les données de coûts (méthode et résultats) et que soient justifiés les choix des sources et des estimations retenues pour le modèle médico-économique.**

**25) Pourriez-vous préciser les indices de prix à la consommation utilisés pour valoriser les coûts en euros 2015 ?**

### Coût du traitement

26) Pour les immunothérapies, avez-vous pris en compte dans les coûts d'acquisition, le gaspillage des flacons ? Dans une approche conservative, il est attendu que ce gaspillage ne soit pas considéré en analyse de référence.

27) Concernant les coûts d'administration des chimiothérapies par voie IV :

a. Pourriez-vous justifier le fait de n'avoir considéré que des administrations « en séances » (et non en hospitalisation de jour, hospitalisation complète, HAD) ?

b. Pourquoi les coûts d'administration valorisés à partir de l'ENC ne portent que sur les hôpitaux publics ? Il est attendu des auteurs une valorisation qui intègre de façon pondérée les secteurs privé et public.

28) Concernant les coûts de transport, pourriez-vous discuter de l'incohérence des GHM utilisés pour valoriser les coûts d'administration (28Z07Z) et ceux utilisés pour estimer le taux de trajets remboursés à partir de l'EGB2013 (28Z07Z et 28Z07T) ?

### Coûts de suivi

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

*Explication de la question* : La présentation des coûts ne distingue pas les coûts des examens médicaux spécifiques aux traitements administrés (consultations, actes et examens à l'initiation du traitement – exemple contrôle FEVG avant l'initiation du traitement - et en cours de traitement) et les coûts du suivi des patients associés aux états de santé. Il est attendu des auteurs le détail de ces coûts et une explication des méthodes d'estimation des coûts. Les résultats pourront être présentés sous

formes de tableaux (voir Tableau 39 ci-dessous ; un par traitement et un pour le suivi lié à la pathologie elle-même) intégrant les informations suivantes : identification et quantification des ressources de soins consommées, sources permettant la valorisation de ces ressources de soins, tarifs conventionnels, montants des dépassements d'honoraire appliqués et montants intégrés dans le modèle, selon le modèle ci-après.

Tableau 39. Exemple de présentation des coûts

	Postes de coûts		Valorisation				Montant intégré dans le modèle
	Types de ressources	Quantification (n)	Tarifs		Dépassement d'honoraire		
			Source	Montant	Source	Montant	
Consultations							
Actes							
Examens							

### Coûts post-progression

**30) Pourriez-vous nous communiquer la publication de Sassolas et al. 2015, sur laquelle vous vous fondez pour intégrer le coût journalier de la prise en charge post-progression ? Il est de plus attendu que soit rapportée la recherche documentaire mise en œuvre sur les coûts post-progression et que le choix des données finalement utilisées soit justifié (cf. question 30).**

**31) Pourriez-vous justifier le fait de ne pas avoir intégré les coûts de fin de vie (soins palliatifs pendant la période précédant le décès)?**

Explication de la question : Aucun coût relatif aux soins de support (en fonction des états de pré et post-progression et si le patient n'est plus sous traitement) n'est intégré dans le modèle. Il est attendu que des coûts de fin de vie soient a minima discutés par les auteurs.

### Coûts liés aux EI

**32) Pourriez-vous valoriser les coûts d'hospitalisation des patients en considérant un diagnostic principal pour la complication d'intérêt et un diagnostic associé de mélanome ?**

**33) Pourriez-vous corriger les coûts liés aux événements indésirables en fonction de votre réponse à la question 8 ?**

**34) Sauf justification contraire, il est attendu que soient pris en compte des coûts de transport liés aux hospitalisations pour événements indésirables.**

## Résultats et analyses de sensibilité

### Présentation des résultats

35) Il est attendu que soient fournis pour l'analyse de référence:

- a. un tableau avec les interventions classées par ordre de résultats de santé croissants avec pour chaque intervention le résultat de santé, le résultat de coût et le RDCR (le cas échéant) par rapport à l'intervention précédant directement l'intervention considérée sur la frontière d'efficacité ;
- b. la frontière d'efficacité.

36) Pour les analyses de sensibilité déterministes (univariées) et en scénario (multivariées), il est attendu que soient rapportées pour chaque borne testée et pour chaque scénario testé, les informations suivantes :

- a. Si la composition de la frontière d'efficacité n'est pas changée, la variation relative du RDCR (avec la valeur du RDCR) vs celui de l'analyse de référence) ;
- b. Sinon, la composition de la nouvelle frontière d'efficacité avec :
  - i. Si le produit est sur la frontière, le RDCR vs autre traitement ;
  - ii. Sinon, la situation de dominance.

37) Pour l'analyse de sensibilité probabiliste, en plus de la courbe d'acceptabilité multi-options, pourriez-vous présenter dans un tableau, pour chaque traitement, le pourcentage de simulations qui maximisent le bénéfice net pour plusieurs dispositions à payer  $\lambda$  ?

### Analyses de sensibilité déterministes

38) Le choix des paramètres testés doit être argumenté et justifié.

39) L'ensemble des paramètres testés en analyses univariées doit être clairement rapporté dans les tableaux correspondant (et figurer dans les diagrammes de Tornado).

40) Le choix des bornes testées est insuffisamment justifié pour les paramètres de coûts. Le recours à des intervalles arbitraires ne peut être justifié qu'en l'absence de données ou d'avis permettant d'estimer l'incertitude autour des valeurs choisies en analyse de référence.

41) Il est attendu que soit explorée en analyse de sensibilité déterministe, l'incertitude sur les données de survie (SG et SSP) des estimations des effets traitements relatifs de toutes les interventions du modèle en testant les bornes des intervalles de crédibilité des paramètres estimés (paramètres de la loi de l'effet traitement non constant ou HR constant si le modèle PH est utilisé).

42) Il est attendu que toutes les analyses déterministes supplémentaires formulées dans cet échange technique soient effectuées sur base de la nouvelle analyse de référence.

### Analyse de sensibilité probabiliste

43) Le choix des paramètres intégrés à l'analyse probabiliste doit être argumenté et justifié.

- 44) L'horizon temporel et le taux d'actualisation ne sont pas des paramètres à tester en analyse probabiliste.
- 45) Il est attendu que soit explorée en analyse de sensibilité probabiliste, l'incertitude sur les données de survie (SG et SSP) de toutes les stratégies du modèle en estimant une loi pour chaque paramètre (selon le modèle utilisé : soit les paramètres de la loi de l'effet traitement en fonction du temps en prenant en compte la corrélation éventuelle de ces paramètres soit le HR constant dans le cas où le modèle PH est finalement utilisé). La famille de loi et la méthode d'estimation de ces paramètres devront être explicitées.

### Analyses de sensibilité en scénarios

- 46) Pour les scénarios de baisses de prix de l'association cobimetinib-vemurafenib (scénarios 2 et 5), seul le prix de l'association cobimetinib-vemurafenib est diminué. Pour les scénarios de hausse de prix (scénarios 3 et 6), les prix de l'association cobimetinib-vemurafenib, nivolumab et pembrolizumab sont augmentés. Pourriez-vous i) exposer le rationnel ayant conduit à ces choix et ii) faire une analyse en scénario complémentaire testant des baisses de prix simultanées pour les associations de thérapies ciblées et les anti-PD1 ?
- 47) Il est attendu au moins deux analyses en scénario, accompagnées d'analyses de sensibilité probabilistes, testant des baisses de prix de l'association cobimetinib-vemurafenib [REDACTED].
- 48) Il est attendu une analyse en scénario avec les durées de traitement observées dans les essais pour tous les traitements, c'est-à-dire : les thérapies ciblées (avec pour les associations, la durée utilisée dans le précédent rapport pour cobimetinib-vemurafenib et pour les anti-BRAF en monothérapie celle utilisée dans le précédent rapport pour vemurafenib) et les anti-PD1 en utilisant la durée médiane de traitement observée pour nivolumab dans l'essai Checkmate-066, soit 28,2 semaines (cf. avis Opdivo HAS).
- 49) Il est attendu des scénarios n'associant pas systématiquement la durée réelle de traitement de cobimetinib-vemurafenib et les autres paramètres testés, en l'occurrence les variations de prix.
- 50) Il est attendu une analyse en scénario excluant nivolumab-ipilimumab de la liste des comparateurs, accompagnée des analyses de sensibilité (analyse probabiliste et analyses déterministes a minima sur les paramètres ayant le plus d'impact sur le résultat en analyse de référence).

---

### Validité du modèle

- 51) Il est attendu que soient comparés les résultats en termes de survie sans progression et survie globale générés par le modèle à différents temps avec les données disponibles dans la pathologie (cf question 17).
- 52) Pourriez-vous discuter la validité des données d'entrée utilisées par rapport aux données françaises issues de la littérature :
- pour les coûts associés aux événements indésirables (tableau 19 du rapport technique),
  - Pour les coûts liés à la progression et au suivi de la pathologie?**

*A titre indicatif, des données de coûts françaises sont disponibles dans la littérature et pourraient être utilisées (exemples : étude MELISSA <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26532513>, étude MELODY <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22480965>).*

---

## Points divers

- 53) **Il est mentionné à plusieurs reprises dans le rapport que certaines valeurs ou hypothèses ont été établies sur dires d'experts. Il est attendu que le groupe d'experts consultés soit décrit (nombre, spécialité, mode et lieu d'exercice, déclaration de conflits d'intérêts, ...) et que leur représentativité soit discutée. Il est également attendu que la méthode de recueil et d'analyse de leur avis soit décrite.**
- 54) Pourriez-vous fournir un guide utilisateur du modèle Excel ?

## Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire (AIB) constitue un complément important de l'analyse de l'efficacité dans un objectif d'aide à la décision même si sa mise en œuvre est optionnelle.

Documenter l'impact budgétaire du remboursement d'un traitement nécessite néanmoins une méthodologie rigoureuse. Les questions suivantes ont ainsi été formulées afin d'aider à la compréhension et à l'analyse des éléments fournis.

Compte tenu que la plupart des données utilisées pour réaliser l'AIB proviennent de l'analyse coût-efficacité, la mise à jour des données suite aux questions posées doit être prise en compte.

### Analyse de référence

- 1) **Il est attendu qu'un modèle ou éventuellement des feuilles de calculs sous la forme d'un fichier Excel soit fourni incluant l'analyse de référence et les analyses de sensibilité réalisées, et en cohérence avec les demandes exposées dans la suite de ce document.**

### Choix structurants

- 2) **Comme pour l'analyse de l'efficacité, il est attendu une analyse de référence intégrant l'association nivolumab-ipilimumab. Il est également attendu une analyse complémentaire excluant nivolumab-ipilimumab de la liste des comparateurs.**

### Population cible

- 3) Pouvez-vous confirmer que la donnée de 20% utilisée pour calculer le nombre de patients évoluant vers un stade non résecable ou métastatique, représente uniquement les patients évoluant vers un stade métastatique ? Dans le cas contraire, cela signifierait que l'incidence associée aux patients atteints de mélanome non résecable de stade IIIc aurait été sur-estimée (double-comptage).

*Explication de la question : L'incidence du mélanome non résecable (IIIc) est calculée à partir de la proportion estimée de patients de stade IIIc au sein de la population atteinte d'un mélanome en fonction de la population en stade IV. Or, la population en stade IV semble inclure des patients non résecables : « Des patients diagnostiqués à un stade localisé (I, II, IIIa – IIIb) et qui évolueront vers un stade non résecable ou métastatique qui représenteraient 20% des cas, soit 2 235 patients (11 176 x 20%). »*

### Parts de marché

- 4) Il est attendu que les comparateurs inclus dans l'analyse d'impact budgétaire reflètent ceux de l'analyse de l'efficacité. Ainsi, pouvez-vous justifier et discuter l'hypothèse de parts de marché nulles pour la chimiothérapie et tester cette hypothèse en analyse de sensibilité ?

## Coûts

- 5) **Seuls les coûts avant progression sont considérés dans l'impact budgétaire, cependant la durée de survie dans l'état « post-progression », et donc les coûts associés sont variables en fonction des traitements utilisés en 1<sup>ère</sup> ligne. Il est donc attendu l'intégration de ces coûts de post-progression dans l'AIB et une présentation de l'impact budgétaire segmentée par ligne de traitement.**
- 6) Sur base d'une médiane de la SSP de 12,3 mois pour cobimetinib-vemurafenib dans l'essai clinique coBRIM, les auteurs font l'hypothèse que les patients resteront un maximum de 1 an sur leur traitement peu importe le traitement reçu. En parallèle, les coûts de traitements sont fondés sur les durées moyennes estimées dans la modélisation, soit par exemple 1,348 années avant la progression pour cobimetinib-vemurafenib et trametinib-dabrafenib (voir Tableau 2 p. 24 du rapport technique du MIB). Il est attendu que les durées de traitement reflètent les coûts utilisés.

## Analyses de sensibilité

- 7) **Il est attendu que les analyses de sensibilité soient présentées (et incluses dans un document Excel) et pas seulement discutées dans le rapport technique.**
- 8) **Les auteurs font l'hypothèse que seules les associations anti-MEK/anti-BRAF seront utilisées sur l'ensemble du marché dès la commercialisation des produits (hypothèse « très simplifiée » en « situation de croisière »). Il est attendu que cette hypothèse soit testée avec des données de parts de marché évolutives basées sur différents scénarios d'extrapolation de l'évolution du marché avant et après cobimetinib-vemurafenib (voir les exemples ci-dessous).**

Tableau 40. Exemple de données d'entrée de parts de marché dans le monde avant la nouvelle intervention

Monde avant la nouvelle intervention	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Intervention 1					
Intervention 2					
Intervention 3					
.					
.					
.					
Intervention n					
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

Tableau 41. Exemple de données d'entrée de parts de marché dans le monde après la nouvelle intervention

Monde après la nouvelle intervention	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Nouvelle intervention					
Intervention 2					
Intervention 3					
Intervention 4					
.					
.					
.					
Intervention n+1					
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

- 9) Comme précisé par les auteurs dans le rapport technique : « *La fréquence de la mutation BRAF varie dans la littérature entre 37% pour les données de l'INCa et 60%* ». Il est donc attendu que ce paramètre soit testé en analyse de sensibilité.
- 10) Les auteurs ont fait les hypothèses d'un taux de croissance de la population française stable, d'une incidence du mélanome non résecable ou métastatique stable dans la population française, d'une fréquence de la mutation BRAF stable parmi les patients atteints de mélanome et de pratiques non évolutives. Il est attendu que chacune de ces hypothèses soient discutées et testées en analyse de sensibilité.

## Bibliographie

- 1) Pike E, Torkilseng EB, Sæterdal I, Jimenez E, Odgaard-Jensen J, Harboe I, Klemp M. A health technology assessment of the new drugs for inoperable or metastatic malignant melanoma patients. Rapport fra Kunnskapscenteret nr. 22 – 2015 <http://www.kunnskapscenteret.no/en/publications/A+health+technology+assessment+of+the+new+drugs+for+inoperable+or+metastatic+malignant+melanoma+patients?vis=sammen drag>
- 2) Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):527-34
- 3) Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1889-94
- 4) McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positivemelanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2014;15(3):323-32
- 5) INCa. Mélanome cutané métastatique - Rapport intégral Collection Avis & Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2013
- 6) <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/14-melanome-cutane/49-mortalite-melanome-cutane-france.html>
- 7) Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2012/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/), based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015.
- 8) [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14929\\_COTELLIC\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT14929.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14929_COTELLIC_PIC_INS_Avis2_CT14929.pdf)
- 9) Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26:126-132.
- 10) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.Melanoma. Version 3.2015
- 11) Balch et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27:6199-6206.
- 12) Lambert PC, Dickman PW, Osterlund P, Andersson T, Sankila R, Glimelius B. Temporal trends in the proportion cured for cancer of the colon and rectum: a population-based study using data from the Finnish Cancer Registry. *Int J Cancer.* 2007;121(9):2052-9.
- 13) Larkin J et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *NEJM* 2014; 371(20):1867-1876
- 14) Cooper NJ, Sutton AJ, Achana F, Welton NJ. RFP Toipc: use of network meta-analysis to inform clinical parameters in economic evaluations. Report for the CADTH. June 2015
- 15) <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/RFP%20Topic-%20Use%20of%20Network%20Meta-analysis%20to%20Inform%20Clinical%20Parameters%20in%20Economic%20Evaluations.pdf>
- 16) <http://www.advancedepidemiology.org/time-to-event-data-analysis/>

- 17) Evidence synthesis for metastatic or unresectable melanoma: systematic review of health state utility value evidence. Final report. ABACUS 2015
- 18) Beusterien et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *British Journal of Cancer* 2009;101(3):387-389
- 19) HAS, avis n°2016.0002/AC/SEM du 13 janvier 2016 du collège de la HAS pour la spécialité OPDIVO (nivolumab) dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique)
- 20) Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, et al.. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health*. 2014 Mar;17(2):157-73





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