



HAL
open science

Evaluation médico-économique de la prise en charge du mélanome métastatique en vie réelle à partir de la cohorte MELBASE

Marguerite Kandel

► **To cite this version:**

Marguerite Kandel. Evaluation médico-économique de la prise en charge du mélanome métastatique en vie réelle à partir de la cohorte MELBASE. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2019. Français. NNT: 2019SACLS381 . tel-03212775

HAL Id: tel-03212775

<https://theses.hal.science/tel-03212775v1>

Submitted on 30 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Evaluation médico-économique de la prise en charge du mélanome métastatique en vie réelle à partir de la cohorte MelBase

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'université Paris-Saclay

École doctorale n°570 Santé Publique (EDSP)
Spécialité de doctorat: Santé publique – Economie de la santé

Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 29 octobre 2019, par

Marguerite KANDEL

Composition du Jury :

Nathalie PELLETIER-FLEURY Directeur de recherches, Université Paris-Saclay ; INSERM CESP, UMR 1018	Présidente du Jury
Virginie NERICH Maître de conférences des Universités-Praticien Hospitalier, Université de Franche-Comté	Rapporteur
Matthias SCHWENKLENKS Docteur, Université de Basel	Rapporteur
Olivier MICHIELIN Professeur associé, Université de Lausanne	Examineur
Stéphane ROZE CEO, HEVA-HEOR	Examineur
Stefan MICHIELS Docteur, Gustave Roussy Service de biostatistique et d'épidémiologie; INSERM CESP OncoStat ; Université Paris-Saclay	Co-Directeur de thèse
Isabelle BORGET Maître de conférences des Universités-Praticien Hospitalier Gustave Roussy Service de biostatistique et d'épidémiologie; INSERM CESP OncoStat ; Université Paris-Saclay	Directrice de thèse



Remerciements

Je remercie le Pr. Nathalie Pelletier-Fleury d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Je remercie également grandement le Pr. Virginie Nerich et le Pr. Matthias Schwenkglenks d'avoir accepté d'être rapporteurs de ma thèse. Je les remercie pour tous leurs précieux commentaires et suggestions. Enfin, ma gratitude s'adresse également au Pr. Olivier Michielin et à Stéphane Roze pour avoir accepté d'examiner ce travail. Encore merci aux membres de mon jury d'avoir pris le temps d'évaluer ce travail.

Je tiens à remercier Stefan Michiels d'avoir co-dirigé ce travail pendant 3 années. Ton expertise et excellence statistique m'ont poussée à donner une dynamique méthodologique à mon travail de thèse. Initialement non statisticienne tu m'as transmis ta passion des statistiques. C'est le plus bel apprentissage de ces 3 ans de doctorat. Je t'en remercie grandement.

Je remercie Isabelle Borget pour avoir dirigé ma thèse. Je ne sais comment te remercier de la confiance que tu m'as accordée pendant ces 3 années. Tu m'as transmis ta passion de l'enseignement, et tu m'as donné l'opportunité d'enseigner au sein de ton master « Market access et évaluation médico-économique » tout au long de mon doctorat. Tu m'as appris à rédiger, à présenter, à raisonner, à contextualiser, en 1 mot tu m'as appris la recherche.

Je ne peux que te dire que tu es et resteras la rencontre de ma vie professionnelle.

Mes remerciements vont obligatoirement à Aurélie Bardet pour m'avoir largement épaulée tout au long de ce travail. Aurélie, tu as été une 3^{ème} directrice de thèse pour moi étant donné le temps que tu m'as consacré. Ton excellence statistique, ta pédagogie, ton écoute et surtout tes mots de soutien ont été indispensables à la réussite de mon travail, je ne sais comment te remercier.

Je remercie Céleste Lebbe pour nous avoir donné l'opportunité de réaliser ce travail à partir de la cohorte MelBase. Céleste je vous remercie pour votre temps, votre écoute, vos conseils, vos analyses et surtout votre soutien. Ce fut un plaisir de travailler avec vous et je vous en remercie grandement !

Je remercie Clara Allayous pour m'avoir aidée avec la cohorte MelBase au cours de ces 3 années. Clara je te remercie pour ta réactivité et le temps que tu as passé à m'aider à recueillir de nombreuses informations.

J'adresse mes remerciements à toute l'équipe MelBase pour leur collaboration sur ce travail.

Je remercie l'Institut National du Cancer d'avoir financé ce travail de thèse.

Bien évidemment, je remercie l'ensemble du service de biostatistiques et d'épidémiologie de Gustave Roussy pour tout ce qu'ils ont fait pour moi. Je remercie Ellen Benhamou et Stefan Michiels de m'avoir accueillie au sein du service et de l'équipe OncoStat.

Je tiens à remercier particulièrement Nadège Munier et Françoise Terrier. Nadège je te remercie pour toutes les petites attentions que tu as toujours eues (qui va me fêter ma fête maintenant ?), pour toutes nos discussions concert et autres et pour ton aide au quotidien. Françoise, je tiens à grandement te remercier pour ton aide sur tous mes petits problèmes du quotidien et pour ta bienveillance.

Naturellement je remercie mes collègues et anciens collègues du service de biostatistiques et d'épidémiologie. Nils, heureusement que tu es parti largement avant la fin de ma thèse, entre les multiples pauses et poképauses je n'aurais jamais pu la finir en ta présence (d'ailleurs je n'ai jamais trouvé le pokémon caché de ta thèse !). Sophie, une des rares économistes du service, je te remercie pour ton écoute et ton aide j'espère que l'on retravaillera ensemble un jour ;). Clémence, tu es très vite devenue une amie je te remercie de la présence que tu as eue tout au long de ce travail. Je tiens à remercier spécialement Vahé et Maritina. Vous avez été mes co-doctorants, vous m'avez soutenue, rassurée (ou angoissée lorsque j'ai pu voir votre état en 3^{ème} année de thèse) même si vous m'avez lâchement abandonnée avant la fin vous avez été mon principal soutien lors de ce travail et les rares personnes à comprendre l'épreuve du doctorat, je ne sais comment vous remercier. Elvire, je te remercie d'avoir pris le temps de relire mon travail (et de m'avoir appris la ponctuation !!), je te remercie pour toutes les pauses café qui m'ont bien aidée à décompresser !! Eleni, ton soutien et ta présence lors de ma dernière année de thèse ont été indispensables pour moi, je te remercie pour tout et je ne peux que te dire COURAGE pour ton début de thèse.

Je remercie particulièrement mes collègues de bureau Aline et Alexandra. Entre nos séances père-noël et jardinage ma 3^{ème} année de thèse a été bien remplie. Je vous remercie de votre patience en ayant supporté mes quarts d'heure de folie, mes pleurs parce que je suis contente ou stressée (on ne le savait jamais), vous avez été fortes !! Aline  je te remercie énormément pour le soutien que tu m'as apporté tout au long de cette année.

Je tiens à remercier spécifiquement mes amies Hannah et Cécile. Hannah, tu m'as aidée à toujours dédramatiser chaque étape, tu as pris le temps de relire l'anglais de façon minutieuse de chacun de mes articles, ton aide m'a été précieuse et ton soutien indispensable. Cécile, tout au long de ces 3 ans tu m'as soutenue et surtout rassurée, tu es la seule à avoir compris ce qu'était réellement un doctorat et toutes les faces cachées que le mien a représenté. Je ne te remercierai jamais assez.

J'adresse, bien entendu, un immense merci à mes amis, qui m'ont toujours encouragée pendant ces 3 années. Lulu, tu es celle qui m'a permis le plus de me changer les idées entre nos multiples soirées, nos après-midi (D..R), nos dimanches parisiens ta présence m'a été indispensable. Foottit, malgré les 5 500km qui nous séparaient tu as toujours été présente, nos centaines d'heures au téléphone, tes quelques virées parisiennes et ma virée canadienne ont été essentielles pour moi. Amélie, outre nos verres « paris-nord », tu as pris le temps de relire mon travail de thèse, ta présence et ton soutien m'ont beaucoup touchée et je t'en remercie. LES FILLES (Elo, Caro, Nat), vous êtes présentes depuis plus de 10 ans (voir plus de 20 ans pour certaine ;)), vous m'avez soutenue tout au long de mes 10 ans d'étude, vous m'avez toujours encouragée, écoutée. Vous avez été l'un des piliers de mes études je ne sais comment vous remercier. Elo, tu es la seule à avoir toujours su que je ferais une thèse !!

Je remercie principalement ma famille, mes deux sœurs (Emma et Valentine), mes deux frères (Paul et Victor) et mes parents votre soutien a été sans faille tout au long de mes études mais surtout au cours de ces 3 années. Vicos, j'ai enfin fini ma thèse sur la maladie du soleil et promis je vais respecter notre pacte !! Emma, tes petits mots de soutien tout au long de ce travail m'ont énormément touchée et ont été indispensables pour moi. Paul, tu t'es toujours intéressé et tu as voulu comprendre précisément ce que je faisais (et attention si tu ne comprenais pas !!), tu ne peux t'imaginer comme ça m'a touchée, merci pour tout mon frère. Vava, tu m'as permis de m'échapper régulièrement en Belgique, tu m'as écoutée, rassurée et conseillée, nos soirées sœurs ont été essentielles pour tout, merci ma sœur. Papa, tu m'as poussée dès le début à me lancer dans cette thèse, ton soutien m'a été indispensable pour gérer l'épreuve du doctorat et surtout les derniers mois, je ne sais comment te remercier pour le temps et l'attention que tu m'as accordés pendant ces 3 ans. Maman, tu as passé de nombreuses heures à essayer de comprendre précisément ce que je faisais, je pense que tu es une des personnes qui connaît le mieux mon sujet. Ton intuition m'a apportée une bienveillance exceptionnelle et essentielle, je ne te remercierai jamais assez. Enfin je vous remercie tous les deux d'avoir relu mon manuscrit avec attention.

Et enfin je tiens à remercier Nathalie et Matthieu. Votre place de derniers reflète l'importance que vous avez eu tout au long de ma thèse. Alors oui Matthieu tu vas me dire que vous n'êtes pas dissociés, Nathalie tu vas me dire que c'est trop niaisieux mais vous êtes ma plus belle rencontre à Gustave Roussy. On a été co-bureau, collègues et maintenant amis, on a fait des pauses interminables, on a fait des soirées interminables, on a fait des déjeuner interminables mais surtout vous m'avez rassurée, consolée et encouragée, votre soutien a été la clef de la réussite de ce travail. Je ne pourrais jamais vous remercier pour tout ce que vous m'avez apporté (Matthieu à présent j'aime presque les compliments, Nathalie je m'intéresse presque à la bio attitude), en 1 mot vous avez été mes piliers pendant ces 3 années.

Résumé de la thèse

Depuis 2011, l'arrivée séquentielle de 8 molécules a grandement amélioré la prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique (MM). Les 8 stratégies thérapeutiques ont montré leur efficacité au travers d'essais cliniques de phase III, mais, la démonstration du gain de survie des traitements du MM comporte quelques limites inhérentes au contexte des essais cliniques. Les patients inclus au sein des essais sont sélectionnés et ne sont pas représentatifs des patients de la vie réelle. Compte-tenu de l'arsenal thérapeutique dont disposent les médecins, les patients sont désormais traités par plusieurs lignes de traitement, ce qui n'était pas le cas au moment de ces essais. Par ailleurs, compte-tenu du bénéfice clinique important apporté par ces médicaments, ils ont obtenu des prix élevés, jusqu'à 1 000 fois supérieurs aux anciennes chimiothérapies, posant la question de l'impact budgétaire et de l'efficacité de ces traitements. Enfin, l'impact et l'évolution de ces nouvelles séquences de traitement sur la qualité de vie des patients, reste peu décrite.

Ainsi, l'objectif principal de cette thèse est de réaliser une évaluation médico-économique (EME) de la prise en charge du MM, incluant les différentes séquences de traitement, en vie réelle, en France, depuis la commercialisation des innovations thérapeutiques, à partir des données issues de la cohorte de patients atteints de MM, MelBase.

La première partie de ce travail a estimé le coût de prise en charge du MM depuis l'arrivée des innovations incluant les différentes lignes de traitement, en pratique courante. En 2017, le coût de la prise en charge du MM a été estimé à 269 682€ [IC_{95%} : 244 196 ; 304 916] par patient, soit un coût multiplié par environ 165 depuis 2004, essentiellement lié à l'augmentation des coûts de traitements ainsi qu'à une survie prolongée.

La deuxième partie de la thèse a évalué la qualité de vie (QdV) des patients atteints de MM en pratique clinique courante depuis l'arrivée des innovations thérapeutiques, et plus spécifiquement l'impact du changement de ligne sur l'évolution de la QdV. Cette étude a montré que la QdV semble être relativement stable au cours du temps avec cependant, une diminution statistiquement significative du score de QdV au moment du changement de ligne, bien que la baisse observée soit non cliniquement significative.

A partir de ces résultats, l'efficacité des différentes séquences de traitements dans le MM, en vie réelle, a été évaluée au sein de deux populations (*BRAF* et *Savage*). Au sein de la population ***BRAF***, seules 2 stratégies sont présentes sur la frontière d'efficacité. A un seuil de 150 000€ la stratégie Monothérapie ciblée → Anti-PD1 a environ 100% de chance d'être efficace. A partir d'un seuil à 300 000€ la stratégie Anti-PD1 → Bithérapie ciblée a 60% de chance d'être efficace. Le Ratio Différentiel Coût-Résultat de la

stratégie Anti-PD1→Bithérapie ciblée par rapport à la stratégie Monothérapie ciblée→Anti-PD1 est estimé à 180 441€/QALY.

Au sein de la population **SAUVAGE**, les 4 stratégies sont sur la frontière d'efficacité. Pour des seuils compris entre 0 et 800 000€ seule la stratégie Chimiothérapie→Immunothérapie a plus de 50% de chance d'être efficace.

Au-delà de ces résultats cliniques et économiques, ce travail démontre la faisabilité et souligne la difficulté de travailler sur des données observationnelles. En effet, avec l'arrivée précoce des traitements en oncologie, concomitante avec l'allongement des durées de traitement, les multiples lignes de traitement et l'augmentation de la durée de vie des patients, montre l'importance d'évaluations en vie réelle des séquences de traitement, sur des données plus matures que dans les essais cliniques. Cependant, ces analyses nécessitent l'utilisation d'outils méthodologiques adaptés, pour tenir compte de la variabilité des caractéristiques des patients, la prise en compte des données manquantes ou encore l'extrapolation des données.

Abstract

Since 2011, the commercialization of 8 new drugs has greatly improved the management of patients with metastatic melanoma (MM). Before 2011, it was mainly based on cytotoxic chemotherapy where patient's survival estimated at 1 year did not exceed 20%. Since 2011, the approval of 8 molecules has significantly enhanced patient management and today 1 year estimated patient's survival is up to 80%. The 8 therapeutic strategies have shown their efficacy through phase III clinical trials, but these different analyses have some limitations inherent to the context of clinical trials. First, the patients included in the trials are selected and are not representative of real-life patients. In addition, physicians have a significant number of therapeutic options available and patients are now treated by several treatment lines. Given the significant clinical benefit of these drugs, they have obtained high prices, up to 1,000 times higher than older treatments, raising the question of their efficiency.

Therefore, the main objective of this thesis is to perform a cost-effectiveness analysis of MM management, including the different treatment sequences, in real life, in France, in 2019. However, the analysis of observational data raises methodological challenges related to the use of data collected in real-life. Also the secondary objective of this work is a methodological reflexion on, how to adapt existing methodologies used in cost-effectiveness analysis in order to propose a methodology appropriate for medico-economic studies performed in a cohort.

This work was based on a cohort of MM patients, the MelBase cohort.

The first part of this work estimated the cost of MM management since the arrival of innovations including the different treatment lines, in real-life clinical practice. A multi-state model was used to extrapolate costs considering dynamically the individual risks and events occurring during the observation period. In 2017, the cost of MM treatment was estimated at €269,682 [_{95%}CI: 244,196; 304,916] per patient, a cost roughly multiplied by 165 since 2004, mainly due to increased treatment costs and prolonged survival.

The second part of the thesis described the quality of life (QoL) of MM patients, and more specifically the impact of therapy change was assessed on QoL evolution. This study showed that QoL is fairly stable over time, except at time of treatment change where a statistically significant QoL, albeit a limited decrease is observed.

The first 2 parts of this work allowed estimating the cost and QoL of patients with MM. Based on these results, the efficiency of immunotherapies and targeted therapies in MM, in France, was evaluated.

In the BRAF population, only 2 strategies are present on the efficiency frontier. The increment cost-effectiveness ratio of the Anti-PD1 → Bi-targeted therapy compared to the Mono-targeted therapy → Anti-PD1 is estimated at 180 441€/QALY. Among the WILD population, the 4 strategies are on the frontier of efficiency. For thresholds between 0 and 800 000€ only the Chemotherapy → Immunotherapy strategy has more than 50% chance of being efficient.

In addition to clinical and economic results, this work highlights the importance of using observational

data. With continues arrival of oncology treatments and the increase of patient follow-up (linked to a prolonged duration of treatment as well as management by multiple treatment lines), there is a need for more mature overall survival data. However, the methodological tools of cost-effectiveness analysis conducted in parallel with clinical trials seem no longer suitable for observational data, which need to be adapted.

Production scientifique

Articles en lien avec la thèse

- **Articles publiés**

M. Kandel, C. Allayous, S. Dalle, L. Mortier, S. Dalac, C. Dutriaux, M.T. Leccia, B. Guillot, P. Saiag, J.P. Lacour, D. Legoupil, T. Lesimple, F. Aubin, M. Beylot-Barry, F. Brunet-Possenti, J.P. Arnault, F. Granel-Brocard, P.E. Stoebner, A. Dupuy, E. Maubec, J.J. Grob, B. Dreno, F. Rotolo, A. Ballon, S. Michiels, C. Lebbe, I. Borget. *Update of survival and cost of metastatic melanoma with new drugs: Estimations from the MelBase cohort*. Eur J Cancer 105:33–40, **2018**

M. Kandel, S. Dalle, A. Bardet, C. Allayous, L. Mortier, C. Dutriaux, B. Guillot, M.T. Leccia, S. Dalac, D. Legoupil, P. Saiag, H. Montaudie, J.P. Arnault, F. Brunet-Possenti, J.J. Grob, J. De Quatrebarbes, M. Beylot-Barry, T. Lesimple, F. Aubin, E. Maubec, F. Granel-Brocard, P.E. Stoebner, A. Dupuy, B. Dreno, S. Michiels, C. Lebbe, I. Borget. *Quality of life assessment in french patients with metastatic melanoma in real life*. Cancer, **2019**

Communications orales

- Journée annuelle de cancérologie cutanée, Paris, 2017
 - M. Kandel, C. Allayous, S. Dalle, L. Mortier, S. Dalac, C. Dutriaux, M.T. Leccia, B. Guillot, P. Saiag, J.P. Lacour, D. Legoupil, T. Lesimple, F. Aubin, M. Beylot-Barry, F. Brunet-Possenti, J.P. Arnault, F. Granel-Brocard, P.E. Stoebner, A. Dupuy, E. Maubec, J.J. Grob, B. Dreno, F. Rotolo, A. Ballon, S. Michiels, C. Lebbe, I. Borget. *Update of survival and cost of metastatic melanoma with new drugs: Estimations from the MelBase cohort*.
- Journée de la recherche, Faculté de pharmacie de Chatenay-Malabry, 2017
 - M. Kandel, C. Allayous, S. Dalle, L. Mortier, S. Dalac, C. Dutriaux, M.T. Leccia, B. Guillot, P. Saiag, J.P. Lacour, D. Legoupil, T. Lesimple, F. Aubin, M. Beylot-Barry, F. Brunet-Possenti, J.P. Arnault, F. Granel-Brocard, P.E. Stoebner, A. Dupuy, E. Maubec, J.J. Grob, B. Dreno, F. Rotolo, A. Ballon, S. Michiels, C. Lebbe, I. Borget. *Update of survival and cost of metastatic melanoma with new drugs: Estimations from the MelBase cohort*.
- Journée de la recherche de Gustave Roussy, Tours, 2018
 - M. Kandel, C. Allayous, S. Dalle, L. Mortier, S. Dalac, C. Dutriaux, M.T. Leccia, B. Guillot, P. Saiag, J.P. Lacour, D. Legoupil, T. Lesimple, F. Aubin, M. Beylot-Barry, F. Brunet-Possenti, J.P. Arnault, F. Granel-Brocard, P.E. Stoebner, A. Dupuy, E. Maubec, J.J. Grob, B. Dreno, F. Rotolo, A. Ballon, S. Michiels, C. Lebbe, I. Borget. *Update of survival and cost of metastatic melanoma with new drugs: Estimations from the MelBase cohort*.
- Journée dermatologique de Paris, Paris, 2018
 - M. Kandel, C. Allayous, S. Dalle, L. Mortier, S. Dalac, C. Dutriaux, M.T. Leccia, B. Guillot, P. Saiag, J.P. Lacour, D. Legoupil, T. Lesimple, F. Aubin, M. Beylot-Barry, F. Brunet-Possenti, J.P. Arnault, F. Granel-Brocard, P.E. Stoebner, A. Dupuy, E. Maubec, J.J. Grob, B. Dreno, F. Rotolo, A. Ballon, S. Michiels, C. Lebbe, I. Borget. *Update of survival and cost of metastatic melanoma with new drugs: Estimations from the MelBase cohort*.
- European association of Dermato-Oncology Congress (EADO), Paris, 2019
 - M. Kandel, C. Allayous, S. Dalle, L. Mortier, S. Dalac, C. Dutriaux, M.T. Leccia, B. Guillot, P. Saiag, J.P. Lacour, D. Legoupil, T. Lesimple, F. Aubin, M. Beylot-Barry, F. Brunet-Possenti, J.P. Arnault, F. Granel-Brocard, P.E. Stoebner, A. Dupuy, E. Maubec, J.J. Grob, B. Dreno, F. Rotolo, A. Ballon, S. Michiels, C. Lebbe, I. Borget. *Update of survival and cost of metastatic melanoma with new drugs: Estimations from the MelBase cohort*.
 - **Best communication Award**
- International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR), Barcelone, 2018
 - M. Kandel, C. Allayous, A. Bardet, S. Dalle, L. Mortier, C. Dutriaux, B. Guillot, M.T. Leccia, S. Dalac, D. Legoupil, P. Saiag, H. Montaudie, J.P. Arnault, F. Brunet-Possenti, J.J. Grob, J. De Quatrebarbes, M. Beylot-Barry, T. Lesimple, F. Aubin, E. Maubec, F. Granel-Brocard, P.E. Stoebner, A. Dupuy, B. Dreno, S. Michiels, C. Lebbe, I. Borget. *Quality of life assessment in French patients with metastatic melanoma in real life*.
 - **Award for Best Student Presentation**

-
- Journée dermatologique de Paris (JDP), Paris, 2018
 - o M. Kandel, C. Allayous, A. Bardet, S. Dalle, L. Mortier, C. Dutriaux, B. Guillot, M.T. Leccia, S. Dalac, D. Legoupil, P. Saiag, H. Montaudie, J.P. Arnault, F. Brunet-Possenti, J.J. Grob, J. De Quatrebarbes, M. Beylot-Barry, T. Lesimple, F. Aubin, E. Maubec, F. Granel-Brocard, P.E. Stoebner, A. Dupuy, B. Dreno, S. Michiels, C. Lebbe, I. Borget. *Quality of life assessment in French patients with metastatic melanoma in real life*

Communications affichées

- Société française de pharmacie oncologique (SFPO), Nantes, 2017
 - o M. Kandel, C. Allayous, S. Dalle, L. Mortier, S. Dalac, C. Dutriaux, M.T. Leccia, B. Guillot, P. Saiag, J.P. Lacour, D. Legoupil, T. Lesimple, F. Aubin, M. Beylot-Barry, F. Brunet-Possenti, J.P. Arnault, F. Granel-Brocard, P.E. Stoebner, A. Dupuy, E. Maubec, J.J. Grob, B. Dreno, F. Rotolo, A. Ballon, S. Michiels, C. Lebbe, I. Borget. *Update of survival and cost of metastatic melanoma with new drugs: Estimations from the MelBase cohort.*
- ISPOR, Glasgow, 2017
 - o M. Kandel, C. Allayous, S. Dalle, L. Mortier, S. Dalac, C. Dutriaux, M.T. Leccia, B. Guillot, P. Saiag, J.P. Lacour, D. Legoupil, T. Lesimple, F. Aubin, M. Beylot-Barry, F. Brunet-Possenti, J.P. Arnault, F. Granel-Brocard, P.E. Stoebner, A. Dupuy, E. Maubec, J.J. Grob, B. Dreno, F. Rotolo, A. Ballon, S. Michiels, C. Lebbe, I. Borget. *Update of survival and cost of metastatic melanoma with new drugs: Estimations from the MelBase cohort.*
- Society of melanoma research (SMR), Manchester, 2018
 - o M. Kandel, C. Allayous, A. Bardet, S. Dalle, L. Mortier, C. Dutriaux, B. Guillot, M.T. Leccia, S. Dalac, D. Legoupil, P. Saiag, H. Montaudie, J.P. Arnault, F. Brunet-Possenti, J.J. Grob, J. De Quatrebarbes, M. Beylot-Barry, T. Lesimple, F. Aubin, E. Maubec, F. Granel-Brocard, P.E. Stoebner, A. Dupuy, B. Dreno, S. Michiels, C. Lebbe, I. Borget. *Quality of life assessment in French patients with metastatic melanoma in real life*
- European Society for Medical Oncology (ESMO), Munich, 2018
 - o M. Kandel, C. Allayous, A. Bardet, S. Dalle, L. Mortier, C. Dutriaux, B. Guillot, M.T. Leccia, S. Dalac, D. Legoupil, P. Saiag, H. Montaudie, J.P. Arnault, F. Brunet-Possenti, J.J. Grob, J. De Quatrebarbes, M. Beylot-Barry, T. Lesimple, F. Aubin, E. Maubec, F. Granel-Brocard, P.E. Stoebner, A. Dupuy, B. Dreno, S. Michiels, C. Lebbe, I. Borget. *Quality of life assessment in French patients with metastatic melanoma in real life*

Abréviations

AIC	<i>Akaike's Information Criterion</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALD	Affection de Longue durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AP-HP	Assistance Publiques des Hôpitaux de Paris
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
CEESP	Commission Evaluation Economique et Santé Publique
CepiDC	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CEPS	Comité économique des Produits de Santé
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CRB	Centre de Recherche Biologique
CT	Commission de la Transparence
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTLA-4	<i>cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i>
EI	Effets Indésirables
EME	Evaluation Médico-Economique
GBM	<i>Generalized Boosted Models</i>
GHM	Groupe Homogène de Malades
GHS	Groupe Homogène de Séjours
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	<i>Hazard ratio</i>
HT	Horizon Temporel
IC	Intervalle de confiance
IgG1	Immunoglobulines de type G1
INCa	Institut National du Cancer
IPTW	<i>Inverse Probability of Treatment Weighting</i>
KM	Kaplan-Meier
LDH	Lactate DésHydrogénase
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinases</i>
MAR	<i>Missing At Random</i>
MCAR	<i>Missing completely at random</i>
MG	Milligramme
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
MM	Mélanome Métastatique
MME	Modèle Multi-Etats
MMRM	Modèle Mixte pour Mesures Répétées (<i>Mixt Model for Repeated Measures</i>)
MNAR	<i>Missing Not At Random</i>
OS	<i>Overall Survival</i>
PD-1	<i>Programmed cell death</i>
PMM	<i>Pattern Mixture Model</i>
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
QALY	<i>Quality-Adjusted Life-Year</i>
QdV	Qualité de Vie
RDCR	Ratio Différentiel Coût Résultat
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i>
SG	Survie Globale
SMR	Service Médical Rendu
SNDS	Système National des Données de Santé
SNIIRAM	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
SSR	Survie Sans Récidive
TC	Thérapie Ciblée

Table des matières

<i>Remerciements</i>	ii
Résumé de la thèse	iv
Abstract	vi
Production scientifique.....	viii
Abréviations	x
Table des matières	xi
Liste des figures	xv
Liste des tableaux	xvi
Introduction	1
Chapitre 1. Contexte	5
A. Etat des lieux du mélanome métastatique et de sa prise en charge	5
1. Epidémiologie.....	5
2. Physiopathologie du mélanome	8
3. Prise en charge thérapeutique du MM	10
B. Etat des lieux des évaluations médico-économiques dans le mélanome métastatique.....	16
1. Efficacité	18
2. Coûts	21

3.	Qualité de vie.....	24
4.	Efficienc e.....	28
C.	La cohorte MelBase.....	38
D.	Objectif.....	40

Chapitre 2. Réévaluation de la survie et du coût du mélanome métastatique : estimation à partir de la cohorte MelBase.....41

A.	Introduction.....	41
B.	Méthodologie.....	44
1.	Population d’analyse.....	44
2.	Collecte des ressources consommées.....	44
3.	Valorisation des ressources consommées.....	44
4.	Méthodologie d’extrapolation des coûts.....	48
5.	Courbe de survie.....	48
6.	Développement du modèle.....	48
C.	Résultats.....	51
1.	Caractéristiques de la cohorte.....	51
2.	Espérance de vie.....	53
3.	Coût.....	54
4.	Analyses de sensibilité.....	54
D.	Discussion.....	55

Chapitre 3. Evaluation de la qualité de vie des patients atteints d’un mélanome métastatique en France 58

A.	Introduction.....	58
B.	Méthode.....	60
1.	Population d’analyse.....	60
2.	Évaluation de la qualité de vie.....	60
3.	Analyses descriptives.....	61
4.	Modèle à effets mixtes pour mesures répétées (MMRM).....	61

5	Pattern mixture model (PMM).....	62
C.	Résultats.....	64
1.	Caractéristiques de la cohorte.....	64
2.	Taux de complétion.....	65
3.	Analyse descriptive	67
4.	Analyse MMRM	69
5.	Analyse PMM	70
D.	Discussion	71

Chapitre 4. Evaluation de l'efficacité des différentes stratégies thérapeutiques du MM à partir de données observationnelles 73

A.	Introduction.....	73
B.	Méthodes.....	76
1.	Population d'analyse	77
2.	Estimation des coûts par état de santé pour chaque séquence	80
3.	Estimation des scores d'utilité par état de santé et par séquence.....	80
4.	Courbe de survie	81
5.	Comparabilité des populations traitées : utilisation d'une pondération inverse par score de propension... 81	
6.	Développement du modèle multi-états.....	83
7.	Evaluation de l'efficacité	84
8.	Mesure de l'incertitude et analyse de sensibilité	84
C.	Résultats.....	86
1.	Caractéristiques de la cohorte.....	86
2.	Estimation de la survie, des coûts et de l'utilité à partir des données observées de la cohorte MelBase.....	88
3.	Estimation de l'espérance de vie, des coûts de l'utilité à partir du MME.....	90
4.	Analyse de l'efficacité	91
5.	Analyses de sensibilité	94
D.	Discussion	95

Chapitre 5. Discussion et conclusion générales..... 98

A.	Synthèse des résultats et limites de la thèse.....	98
B.	Perspectives méthodologiques	101
C.	Perspectives cliniques	103
Références		107
Table des annexes.....		116

Liste des figures

Figure 1 : Taux de croissance annuels moyens entre 2012 et 2016 des dépenses totales, des effectifs et des dépenses moyennes par patient par grands groupes de pathologies	1
Figure 2 : Voie des Map kinases	8
Figure 3 : Cycle de l'immunité oncologique	9
Figure 4 : Prise en charge du mélanome métastatique en 2017 ⁹	10
Figure 5 : Mécanisme d'action des anti-BRAF	11
Figure 6 : Synergie des mécanismes d'action des inhibiteurs de BRAF et des inhibiteurs de MEK.....	12
Figure 7 : Mécanisme d'action des anti-CTLA-4.....	13
Figure 8 : Mécanisme d'action des anti-PD-1/PD-L1.....	13
Figure 9 : Chronologie de l'arrivée des innovations thérapeutiques dans le MM.....	18
Figure 10: Structure classique d'un modèle en oncologie aux stades avancés	26
Figure 11 : Modèle de Markov en oncologie au stade métastatique.....	29
Figure 12 : Exemple de frontière d'efficience	30
Figure 13 : Quadrant coût-efficacité ⁶⁷	31
Figure 14 : Plan coût-efficacité de Kadcyla®.....	32
Figure 15 : Courbe d'acceptabilité de Kadcyla®	33
Figure 16 : Modèle Multi-Etats.....	49
Figure 17 : Probabilité d'être dans chaque état au cours du temps	53
Figure 18 : Répartition des dépenses par poste de coût (%)	54
Figure 19 : Schéma hypothétique de l'évolution de la QdV en oncologie avant et après ma survenue d'un évènement.....	59
Figure 20 : Hypothèse du modèle	62
Figure 21 : Schéma simplifié du PMM réalisé.....	63
Figure 22 : Analyse descriptive de l'évolution du score moyen d'utilité des patients au cours du temps ¹	67
Figure 23 : Analyse descriptive de l'évolution du score moyen FACT-G des patients au cours du temps ¹	67
Figure 24 : Analyse descriptive de l'évolution du score moyen FACT-M des patients au cours du temps ¹	68
Figure 25 : Schéma représentant les résultats de l'utilité issus du MMRM.....	69
Figure 26 : Modèle multi-états.....	77
Figure 27 : Flow-chart d'analyse de la population sauvage	78
Figure 28 : Flow-chart d'analyse de la population BRAF.....	79
Figure 29 : Estimation du score de propension par GBM.....	82
Figure 30 : Etapes de la modélisation.....	85
Figure 31 : Frontière d'efficience des stratégies indiquées dans les patients atteints de MM porteurs de la mutation BRAF (HT=10 ans)	92
Figure 32 : Courbe d'acceptabilité multi-options (<i>BRAF</i>) à 10 ans.....	92
Figure 33 : Frontière d'efficience des stratégies indiquées dans les patients atteints de MM non porteurs de la mutation BRAF (HT=10 ans)	93
Figure 34 : Courbe d'acceptabilité multi-options (<i>SAUVAGE</i>) à 10 ans.....	94
Figure 35 : Incertitudes concernant l'évolution des patients traités en adjuvant.....	104

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les phototypes de la peau et des cheveux	6
Tableau 2 : Classification par stade du mélanome cutané, selon la classification AJCC ³	7
Tableau 3 : Données de tolérance pour les thérapies ciblées issues des essais cliniques	14
Tableau 4 : Données de tolérance pour les immunothérapies issues des essais cliniques	15
Tableau 5 : Survie globale des 8 traitements indiqués dans le MM (données issues des essais cliniques pivots)	19
Tableau 6 : Synthèse des études ayant évalué la survie des patients atteints de MM en vie réelle	20
Tableau 7 : Synthèse des études de coût dans le MM	23
Tableau 8 : Synthèse des études de QdV dans le MM en parallèle des essais cliniques	27
Tableau 9 : Synthèse des études de l'efficacité des traitements du MM	34
Tableau 10 : Synthèse des résultats des avis d'efficacité de la HAS	36
Tableau 11 : Valorisation des ressources consommées	47
Tableau 12 : Caractéristiques à l'inclusion de la population d'analyse	52
Tableau 13 : Coût mensuel observé de la prise en charge des patients par poste de dépense	53
Tableau 14 : Espérance de vie et coût par patient issus du modèle multi-états à 5 ans	53
Tableau 15 : Dimensions FACT-M	60
Tableau 16 : Caractéristiques à l'inclusion de la population d'analyse	65
Tableau 17 : Taux de réponse par temps de suivi et par questionnaire	66
Tableau 18 : Description de l'évolution des scores d'utilité sur la période pré-décès	68
Tableau 19 : Résultats du MMRM pour les 1 ^{ère} lignes et 2 ^{ème} ligne de traitement	69
Tableau 20 : Résultats du PMM pour les 1 ^{ères} lignes et 2 ^{ème} ligne de traitement	70
Tableau 21 : Variables pré-traitements sélectionnées pour le score de propension	83
Tableau 22 : Caractéristiques à l'inclusion de la population d'analyse	87
Tableau 23 : Survie des patients BRAF selon les différentes stratégies thérapeutiques	88
Tableau 24 : Survie des patients sauvages selon les différentes stratégies thérapeutiques	88
Tableau 25 : Coûts et utilités observés dans la population BRAF	89
Tableau 26 : Coûts et utilités observés dans la population <i>sauvage</i>	89
Tableau 27 : Espérance de vie et coût moyen par patient issus du modèle <i>BRAF</i> multi-état à 10 ans	90
Tableau 28 : Espérance de vie et coût moyen par patient issus du modèle <i>SAUVAGE</i> multi-état à 10 ans	90
Tableau 29 : Efficacité des différentes stratégies (<i>BRAF</i>) à 10 ans	91
Tableau 30 : Stratégies constituant la frontière d'efficacité (<i>BRAF</i>) à 10 ans	91
Tableau 31 : Stratégies constituant la frontière d'efficacité (<i>SAUVAGE</i>) à 10 ans	93
Tableau 32 : Résultats d'efficacité en termes de SSR selon les différents traitements	104



Introduction

La régulation des dépenses de santé est un enjeu primordial pour le Ministère de la Santé. La connaissance des coûts associés aux maladies permet d'aider les décideurs à identifier les postes de coûts à contrôler. Le rapport « charge et produits » produit par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) en 2019 permet de quantifier la croissance des dépenses par pathologie (Figure 1).

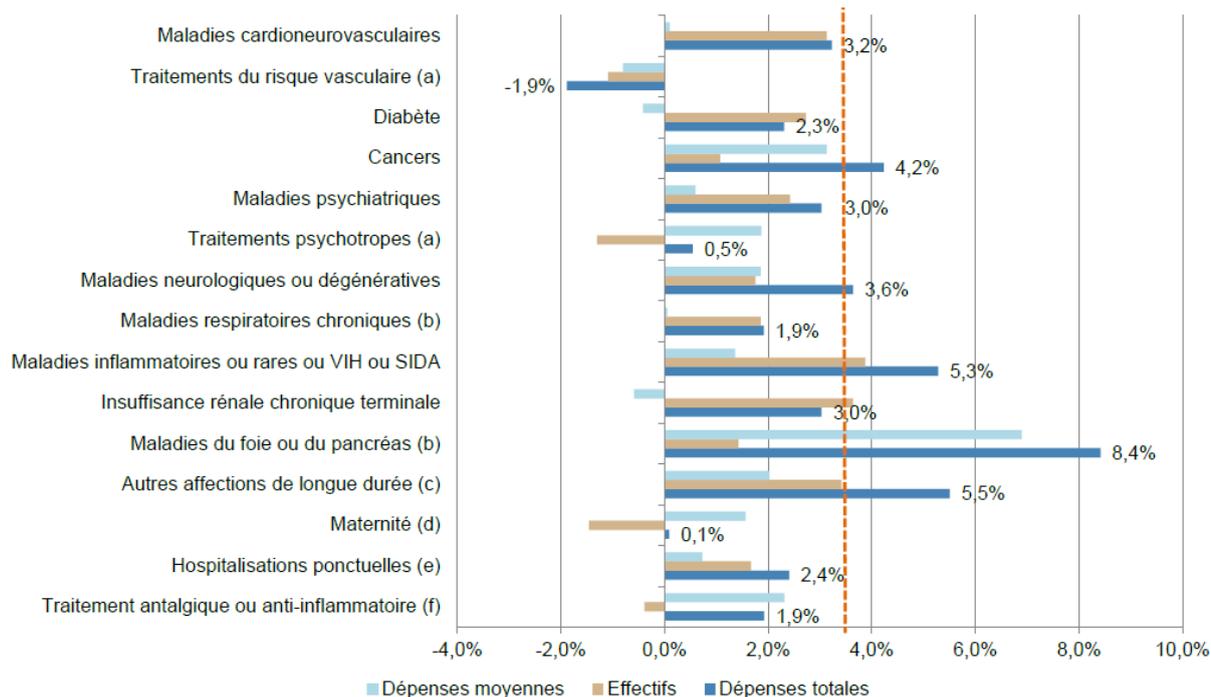


Figure 1 : Taux de croissance annuels moyens entre 2012 et 2016 des dépenses totales, des effectifs et des dépenses moyennes par patient par grands groupes de pathologies

L'oncologie est une aire thérapeutique particulièrement innovante et où, malgré différents mécanismes de régulation, la croissance des dépenses reste importante. En effet, en 2016, l'oncologie représente 4% des assurés du régime général pour 11% des dépenses.

Cette croissance s'explique par différents phénomènes. A l'instar de ce que l'on a observé dans le mélanome métastatique (MM) et dans d'autres localisations tumorales, plusieurs médicaments ont été commercialisés après avoir démontré une grande efficacité par rapport aux traitements de référence ce qui leur a permis d'obtenir une Amélioration du Service Médicale Rendu (ASMR) importante et un prix élevé. Les patients voient ainsi leur survie augmentée et sont traités sur une période de temps plus longue et/ou par plusieurs lignes de traitement. Ces différents mécanismes expliquent en partie la croissance des dépenses en oncologie.

L'examen des différents travaux économiques appliqués à l'oncologie fait apparaître la relative faiblesse numérique des données économiques en France par rapport aux données épidémiologiques et cliniques. La CNAM et l'INCa rapportent, par exemple, des données globales sur le coût de la prise en charge de

l'ensemble des patients atteints de cancer (au travers des remboursements des patients sous ALD cancer (Affection Longue Durée) ou l'ensemble des patients traités par chimiothérapie). Peu de données économiques sont disponibles lorsque l'on s'intéresse à une localisation tumorale donnée et/ou à un sous-groupe de patients spécifique, nécessitant la mise en place d'études dédiées.

Au-delà de leur simple coût, il est important d'estimer l'efficacité des nouveaux traitements, par la réalisation d'une évaluation médico-économique (EME) afin de comparer les différentes stratégies en termes de coûts et de bénéfices cliniques, de manière à orienter les décideurs publics vers les options thérapeutiques apportant le plus grand bénéfice collectif au moindre coût. L'EME est un outil d'aide à la décision permettant aux pouvoirs publics d'allouer de manière optimale des ressources vers les stratégies thérapeutiques les plus efficaces.

En France, depuis la mise en place des avis d'efficacité par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2013, l'efficacité des médicaments innovants et coûteux a principalement été évaluée lors de leur primo-inscription, à partir de données issues d'essais cliniques et de patients sélectionnés, sur une indication donnée et parfois restreinte à un sous-groupe de patients, à partir de données dont le recueil se limite le plus souvent à une ligne de traitement.

Or, certains cancers sont devenus des maladies chroniques, et avec la disponibilité de plusieurs cibles thérapeutiques, on observe aujourd'hui qu'un nombre non-négligeable (près de 50% dans le MM) de patients sont traités par plusieurs lignes de traitement. L'évaluation des séquences est donc nécessaire. Il est alors important de disposer de données observationnelles.

Les études en vie réelle permettent de suivre les patients selon la prise en charge thérapeutique courante et les données des patients ne sont donc pas collectées dans un cadre expérimental qui, dans la plupart des cas, correspond aux essais cliniques. Contrairement aux essais cliniques qui ont un schéma expérimental strict avec des critères d'inclusion et d'exclusion précis ainsi qu'une durée d'étude limitée dans le temps, les patients inclus dans les études en vie réelle présentent des caractéristiques et des réponses aux traitements plus hétérogènes. Les études en vie réelle complètent donc les essais cliniques en apportant des informations sur une population plus large (incluant les patients fragiles, souvent exclus des essais cliniques) et suivent les patients sur une durée plus longue, ce qui nous permet d'avoir des informations sur le devenir à long terme de ces patients tant sur l'efficacité et la tolérance que sur la durée des traitements.

En oncologie, deux grandes classes de médicaments innovants ont été commercialisées au cours des 10 dernières années et ont permis d'améliorer considérablement la survie des patients :

- Les thérapies ciblées : ces traitements ciblent spécifiquement une mutation génétique responsable de la maladie et de la croissance tumorale ;
- Les immunothérapies : ces traitements ne sont pas spécifiques, ils stimulent le système immunitaire afin de détruire la tumeur.

Ces différentes stratégies thérapeutiques ciblent, de manière spécifiques ou non, plusieurs localisations

tumorales. Les immunothérapies ont montré leur efficacité pour la première fois dans le mélanome métastatique (MM) en 2011, au sein d'essais cliniques de phase III randomisés. En effet, avant cette date, la prise en charge du MM reposait essentiellement sur des traitements dits « palliatifs » avec des thérapies cytotoxiques telles que la dacarbazine et la fotémusine ou encore les interférons avec lesquels la survie estimée des patients à 1 an ne dépassait pas 20%¹. L'arrivée de 8 molécules innovantes à partir de 2011 a grandement modifié la prise en charge des patients. La 1^{ère} immunothérapie (ipilimumab) a augmenté la survie estimée des patients à 1 an à 40%, mais elle induit une forte toxicité. Aujourd'hui, les dernières immunothérapies et thérapies ciblées permettent une survie estimée à 1 an de 80%.

Les études cliniques ont révélé une grande efficacité de ces innovations thérapeutiques (immunothérapies et thérapies ciblées), notamment en termes d'amélioration de la survie globale ou de survie sans progression de la maladie, deux critères cliniquement pertinents, et une qualité de vie non dégradée pendant une ligne de traitement. Malgré un très bon niveau de preuve en termes de qualité de la démonstration, ces nouveaux médicaments se sont comparés individuellement à la dacarbazine qui n'est plus le traitement de référence depuis l'arrivée des premières immunothérapies. De plus, ces essais n'autorisaient pas l'inclusion de patients avec des métastases cérébrales et/ou des pathologies auto-immunes, comorbidités pourtant assez fréquentes chez les patients atteints de MM (>20% des patients). Compte-tenu du bénéfice clinique important apporté par ces médicaments, ils ont obtenu des prix élevés, (jusqu'à 1 000 fois supérieurs aux anciennes chimiothérapies), posant la question de l'impact budgétaire et de l'efficacité de ces traitements. La réévaluation de l'efficacité, du coût, de la qualité de vie et de l'efficacité des traitements et de leurs séquences en utilisant des données en vie réelle sur une population non sélectionnée permettra de confirmer ou infirmer les résultats attendus lors de la primo-inscription.

L'objectif principal de cette thèse est de réaliser une évaluation médico-économique de la prise en charge du mélanome métastatique en vie réelle, en France, depuis la mise sur le marché des innovations thérapeutiques. La réalisation d'une évaluation médico-économique nécessite un certain nombre d'évaluations intermédiaires :

- Estimer la survie des patients atteints de MM traités par les innovations thérapeutiques, afin d'estimer le gain de survie des patients ;
- Estimer le coût de la prise en charge du MM depuis l'arrivée des innovations thérapeutiques ;
- Evaluer la qualité de vie (et son évolution) des patients atteints de MM et traités par les innovations thérapeutiques.

Le premier chapitre de la thèse décrira le contexte clinique et économique dans lequel s'est développé ce travail. Nous réaliserons d'abord un état des lieux du MM et de sa prise en charge incluant l'épidémiologie, la physiopathologie et la prise en charge thérapeutique. Nous effectuerons ensuite un état des lieux des évaluations économiques, médico-économiques et sur la qualité de vie, en présentant les connaissances actuelles des différentes études réalisées dans le MM, et le contexte dans lequel elles ont été

menées (essais cliniques ou vie réelle).

Le second chapitre s'intéressera à la réévaluation de la survie et du coût du MM en vie réelle. Cette partie a abouti à la publication d'un article scientifique dans *European Journal of Cancer* en 2018.

Le troisième chapitre évaluera la qualité de vie des patients atteints d'un MM en vie réelle. Cette partie a abouti à la publication d'un article scientifique dans *Cancer* en 2019.

Le quatrième chapitre sera consacré à l'évaluation de l'efficacité des différentes stratégies thérapeutiques du MM à partir de données observationnelles.

Le dernier chapitre sera consacré à une discussion et conclusion générales sur ce travail, avec la présentation de différentes perspectives.

Chapitre 1. Contexte

A. Etat des lieux du mélanome métastatique et de sa prise en charge

1 *Epidémiologie*

Le mélanome métastatique (MM) correspond à la progression d'un mélanome localisé, appelé mélanome primitif. L'épidémiologie du MM est mal connue.

Dans un premier temps, intéressons-nous à l'épidémiologie du mélanome localisé.

Avec 15 404 nouveaux cas estimés en France en 2017, le mélanome se situe au 5^{ème} rang des cancers en terme d'incidence et représente 3,9% de l'ensemble des cancers incidents². En 2012, l'âge médian au diagnostic est de 64 ans chez l'homme et de 61 ans chez la femme².

Le mélanome est le cancer présentant la plus importante augmentation d'incidence, tout sexe confondu, sur la période 1980-2012 (+590,7%)². On observe cependant un léger ralentissement de la croissance depuis 2005 lié aux campagnes de prévention².

En 2017, le nombre de décès lié au mélanome a été estimé à 1783 cas en France métropolitaine (1036 hommes et 747 femmes). Ainsi, le mélanome se situe au 14^{ème} rang en terme de mortalité et représente 1,2% de l'ensemble des décès par cancer en France².

Plusieurs facteurs de risque de la pathologie ont été identifiés. Le mélanome est une maladie à multiple facteurs de risques dont les principaux sont :

- Externes et environnementaux :
 - exposition au soleil et aux ultraviolets artificiels ;
 - antécédents de coups de soleil reçus pendant l'enfance.
- Internes :
 - le phototype du patient: il existe six phototypes, correspondant à six types de peau et couleurs de cheveux. Plus la peau, les cheveux et les yeux sont clairs, plus le risque de développer un mélanome, est important. Le Tableau 1 présente les différents phototypes de peaux et cheveux.
 - les caractéristiques des *naevus* (nombre, présence de *naevus* d'aspect inhabituel ou de *naevus* géants congénitaux) ;
 - les antécédents personnels ou familiaux (parents au 1^{er} degré) de mélanome.

Tableau 1 : Les phototypes de la peau et des cheveux

Phototype	Description
I	Peau blanche avec souvent des taches de rousseur, des cheveux blonds ou roux et des yeux bleus/verts. Les coups de soleil sont systématiques, la peau ne bronze jamais et rougit toujours.
II	Peau claire avec parfois des taches de rousseur, des cheveux blonds, roux à châains et des yeux clairs à bruns. Les coups de soleil sont fréquents, la peau bronze à peine ou très lentement.
III	Peau intermédiaire, des cheveux châains à bruns et des yeux bruns. Les coups de soleil sont occasionnels et la peau bronze graduellement.
IV	Peau mate et des cheveux et des yeux bruns/noirs. Les coups de soleil sont occasionnels, notamment lors d'exposition intense. La peau bronze bien.
V	Peau brun foncé, des cheveux et des yeux noirs. Les coups de soleil sont rares et la peau bronze beaucoup.
VI	Peau noire, des cheveux et des yeux noirs. Les coups de soleil sont exceptionnels.

Le Tableau 2 présente les différents stades du mélanome, selon la classification de l'*American Joint Committee on Cancer (AJCC)*³. Le mélanome est un cancer de bon pronostic s'il est détecté précocement, c'est-à-dire aux stades localisés (stade 0 à IIIA), où la prise en charge repose sur une chirurgie d'exérèse⁴.

La survie est dépendante de facteurs pronostiques dont les plus déterminants sont⁴ :

- L'extension initiale de la tumeur lors du diagnostic ;
- L'épaisseur des tumeurs primitives selon Breslow (le risque de métastases ganglionnaires locorégionales et à distance est élevé chez les patients développant des mélanomes épais) ;
- La présence d'ulcération.

Le mélanome est la forme la plus agressive des cancers cutanés en raison de sa forte capacité à métastaser⁵. Si aux stades localisés, le pronostic est relativement favorable, on estime en revanche qu'environ 20% des patients vont développer des métastases du cancer. A ce stade de la maladie, le pronostic est sévère, avec un taux de survie estimée des patients à 1 an qui ne dépassait pas 20%¹ avant l'arrivée des innovations thérapeutiques.

Tableau 2 : Classification par stade du mélanome cutané, selon la classification AJCC³

Stades	Critères
0	Tumeur <i>in situ</i>
IA	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, sans ulcération et mitoses < 1/mm ² (pT1a), N0, M0
IB	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, avec ulcération et/ou mitoses ≥ 1/mm ² (pT1b), N0, M0 Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT2a), N0, M0
IIA	Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT2b), N0, M0 Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT3a), N0, M0
IIB	Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT3b), N0, M0 Tumeur supérieure 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT4a), N0, M0
IIC	Tumeur supérieure 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT4b), N0, M0
IIIA	Tumeur sans ulcération (pT1a-4a), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1a, 2a), M0
IIIB	Tumeur sans ulcération (pT1a-4a), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1b, 2b, 2c), M0 Tumeur avec ulcération (pT1b-4b), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1a, 2a, 2c), M0
IIIC	Tumeur avec ulcération (pT1b-4b), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1b, 2b), M0 Tumeurs avec ou sans ulcération (tous pT), métastases dans 4 ganglions lymphatiques régionaux ou plus ou métastases en transit avec métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s) (N3), M0
IV	Métastases à distance (tous pT, tous N, M1) M1a : site des métastase = cutané, sous-cutané ou ganglionnaire au-delà de l'aire ganglionnaire régionale M1b : site des métastase = pulmonaire M1c : site des métastase = autres localisations viscérales, toutes métastases à distance

Afin de comprendre le mécanisme d'action des traitements du mélanome métastatique, intéressons-nous à la physiopathologie du mélanome.

2 Physiopathologie du mélanome

Le mélanome est une tumeur qui se développe à partir du système pigmentaire (mélanocytes) présent à la jonction du derme et de l'épiderme. Il survient soit de manière spontanée sur une peau saine (cas le plus fréquent), soit par dégénérescence d'un grain de beauté (*navus*) préexistant. Différents facteurs favorisant la croissance tumorale ont récemment été identifiés.

a) Statut BRAF

En oncologie, certaines mutations génétiques peuvent activer la croissance tumorale et donc entraîner le développement de cancers.

En 2002, la découverte de l'existence de la mutation du gène BRAF, présent dans 40 à 60% des mélanomes^{6,7}, a permis de faire évoluer la prise en charge. Les mutations oncogènes de BRAF entraînent une augmentation de la fonction MAP-kinase (*Mitogen-activated protein kinases*), rendant ainsi la voie RAF-MEK-ERK active en l'absence de facteurs de croissance spécifiques. La mutation BRAF-V600, de loin la plus fréquente, affecte de façon importante son activité kinase. Elle agit ensuite de manière non contrôlée au sein de la cellule cancéreuse, lui permettant de se multiplier et de faire croître la tumeur rapidement. La voie des MAP-kinases est décrite dans la Figure 2.

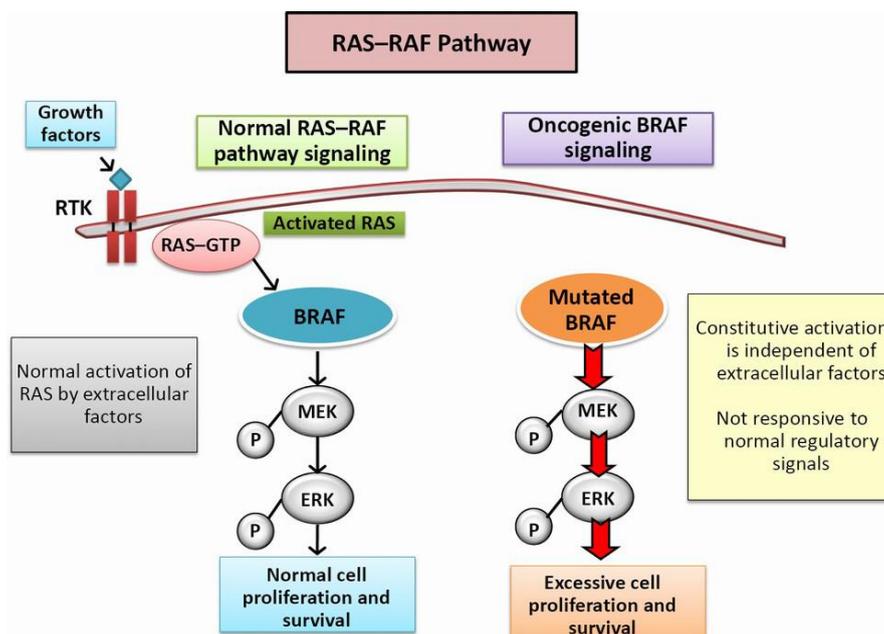


Figure 2 : Voie des Map kinases

RTK: receptor tyrosine kinase; GTP: guanosine triphosphate; ERK: extracellular signal-related kinase; MAP: mitogen-activated protein; MAPK: mitogen-activated protein kinase.

Une recherche de la mutation BRAF a donc été mise en place de manière systématique afin d'identifier les patients porteurs de la mutation, et de leur proposer un traitement adapté.

b) Réaction immunitaire

Les cellules cancéreuses sont des cellules défectueuses censées être détruites par notre système immunitaire. Cependant, les cellules cancéreuses, de par leurs mutations, réussissent à échapper à ce mécanisme. C'est W.B Colley qui a été l'un des premiers à mettre en évidence ce concept, en injectant des streptocoques au sein d'une tumeur. Une fois la tumeur infectée, le système immunitaire du patient reconnaissait la tumeur et pouvait la détruire. Bien que ce mécanisme ne soit pas spécifique au MM mais à l'oncologie, il est nécessaire de le présenter afin de comprendre le mécanisme d'action des traitements du MM.

Les cellules immunitaires responsables de la destruction des cellules étrangères sont les lymphocytes T. Cependant, il existe de nombreuses protéines qui inhibent l'action de ces lymphocytes afin qu'ils ne soient pas présents en surnombre et déséquilibrent notre système immunitaire. Deux récepteurs responsables de cette inhibition, ont été mis en évidence, à savoir les récepteurs *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4* (CTLA-4) et *programmed cell death* (PD-1). Le cycle normal du système immunitaire en présence d'une cellule cancéreuse est présenté dans la Figure 3⁸. La cellule cancéreuse libère des antigènes, qui sont présentés aux cellules dendritiques et qui vont permettre l'activation des lymphocytes T cytotoxiques. Les lymphocytes T vont infiltrer les cellules de la tumeur et les détruire. Plusieurs mécanismes peuvent inhiber ces différentes étapes et donc empêcher le système immunitaire de tuer la cellule cancéreuse. Les tumeurs peuvent sur-exprimer les ligands des récepteurs CTLA-4 et PD-1 et donc activer l'inhibition des lymphocytes T cytotoxiques afin d'empêcher une réponse efficace de notre système immunitaire.

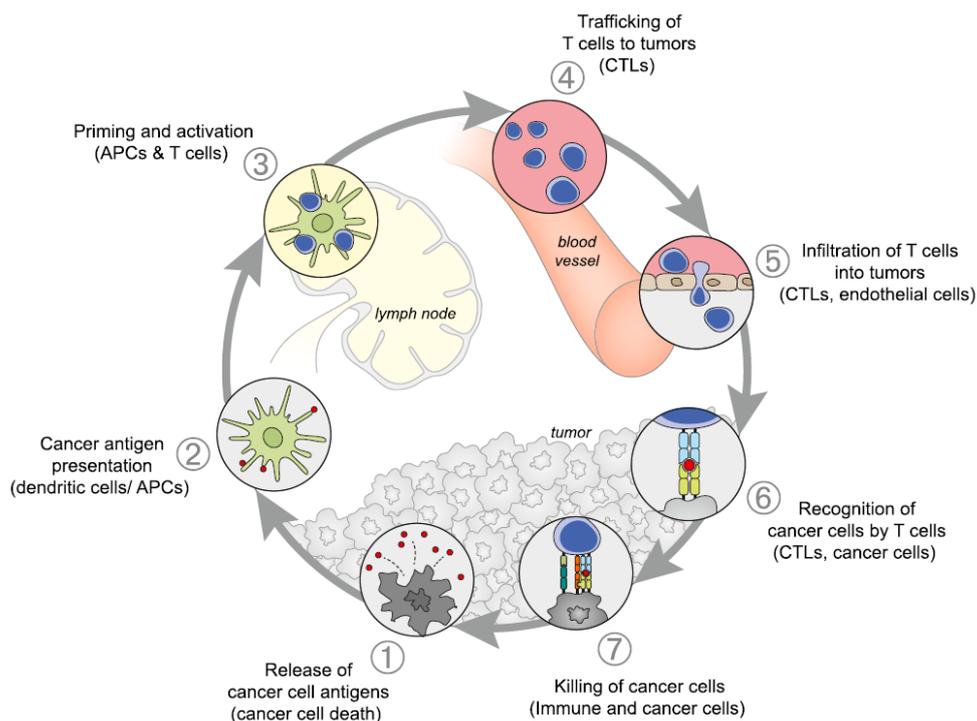


Figure 3 : Cycle de l'immunité oncologique

3 Prise en charge thérapeutique du MM

Jusqu'à récemment, la prise en charge du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) reposait sur des traitements tels que la chimiothérapie cytotoxique (dacarbazine, fotémustine...) et les immunomodulateurs (interféron alpha, hautes doses d'Interleukine-2). Le taux de survie sous ces thérapies étant faible, de l'ordre de 15% à 2 ans, ces traitements étaient plutôt utilisés à visée palliative.

Depuis 2011, la prise en charge du mélanome métastatique a connu de nombreuses innovations avec la mise sur le marché de plusieurs médicaments, tels que des thérapies ciblées contre BRAF ou MEK (dabrafenib (TAFINLAR®), tramétinib (MEKINIST®), vemurafenib (ZELBORAF®) et cobimétinib (COTELLIC®)) et les immunothérapies (ipilimumab (YERVOY®), nivolumab (OPDIVO®) et pembrolizumab (KEYTRUDA®)).

L'arrivée de ces médicaments a bouleversé la prise en charge des patients atteints de MM et les recommandations françaises ont fait l'objet d'une actualisation en 2017⁹. Actuellement, la prise en charge du mélanome avancé dépend de la présence ou non d'une mutation du gène BRAF de la tumeur⁹. La Figure 4 présente les recommandations de prise en charge du MM mises à jour en 2017¹⁰.

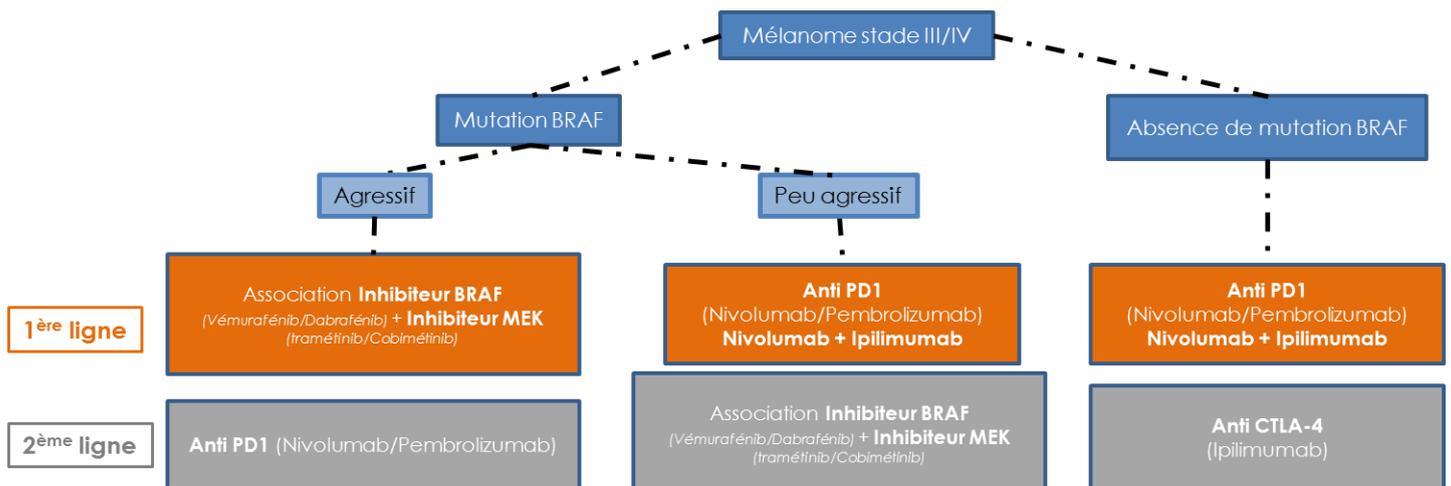


Figure 4 : Prise en charge du mélanome métastatique en 2017⁹

- En l'absence de mutation BRAF (dit BRAF sauvage)

Les anti-PD-1 sont recommandés en première ligne de traitement. En deuxième ligne de traitement, l'ipilimumab représente une option thérapeutique, bien qu'il n'existe pas de données sur l'efficacité des anti-CTLA-4 après progression sous anti-PD-1. L'utilisation de la dacarbazine est également possible en seconde ligne en alternative à l'ipilimumab, selon les caractéristiques du patient et les toxicités apparues précédemment sous immunothérapie.

- En présence d'une mutation BRAF
 - Cancer agressif (défini par une cinétique rapide de la maladie)

Il est recommandé d'instaurer en première intention une bithérapie de traitements ciblés associant un inhibiteur de BRAF et un anti-MEK : vemurafenib associé à cobimétinib ou dabrafenib associé à

trametinib. En deuxième ligne de traitement, le nivolumab et le pembrolizumab sont recommandés.

- Cancer peu agressif (défini par une cinétique lente de la maladie)

Les anti-PD-1 sont recommandés en première ligne de traitement. En deuxième ligne de traitement, il est recommandé d'instaurer en 2^{ème} intention une bithérapie de traitements ciblés associant un inhibiteur de BRAF et un anti-MEK : vemurafenib associé à cobimetinib ou dabrafenib associé à trametinib.

A présent, les différents mécanismes d'action des traitements vont être présentés.

a) Mécanisme d'action des traitements indiqués dans le mélanome métastatique

i. Thérapies ciblées

L'identification de mutations du gène BRAF dans les mélanomes a permis de développer des molécules capables de bloquer l'activité de la protéine B-raf, et de pouvoir ainsi découvrir la première thérapie ciblée du mélanome. Deux types d'inhibiteurs de BRAF ont été développés dans le mélanome avancé :

- Les inhibiteurs de BRAF de type 1, qui se lient et inhibent la conformation active de la kinase BRAF ;
- Les inhibiteurs de BRAF de type 2, qui se lient à la conformation inactive de la kinase¹¹.

Dans le MM, les anti-BRAF (dabrafenib et vemurafenib) sont de type 1 : en bloquant l'activité de la protéine B-raf, ils inhibent l'activité de MEK, responsable de la prolifération des cellules tumorales.

Le mécanisme d'action des anti-BRAF est décrit dans la Figure 5¹².

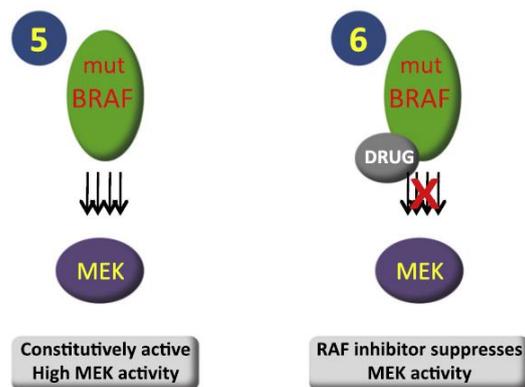


Figure 5 : Mécanisme d'action des anti-BRAF

Le vemurafenib et le dabrafenib ont obtenu leurs autorisations de mise sur le marché (AMM) en Europe en 2012 et en 2013 respectivement, tandis que l'encorafenib (BRAFTOVI®) n'a obtenu que récemment son AMM en 2018. Ces inhibiteurs sont caractérisés par des toxicités spécifiques (qui seront présentées ultérieurement) et le développement rapide de mécanismes de résistance de deux types :

- les résistances dites « primaires » qui sont liées à une expression génétique constitutionnelle qui favorise la résistance aux anti-BRAF ;
- les résistances dites « secondaires » qui sont acquises secondairement à la prise d'anti-BRAF. Elles

correspondent à un mécanisme de protection de la tumeur pour diminuer l'efficacité du traitement. Différents types de résistances secondaires existent. Dans le cas du MM, la plus fréquente est la réactivation de la voie des MAP-Kinases¹³ *via* l'activation de la protéine kinase MEK¹⁴⁻¹⁶. Afin de contrer l'inactivation de la voie des MAP Kinases¹³ *via* l'inhibition du gène BRAF, la tumeur active une nouvelle protéine kinase (MEK) pour maintenir la prolifération tumorale.

Des modèles précliniques ont montré que l'ajout d'un inhibiteur de MEK à un inhibiteur de BRAF permettait de prévenir l'émergence de résistances acquises aux thérapies ciblées et se traduisait par une meilleure activité anti-tumorale¹⁷.

Les anti-MEK (cobimetinib, trametinib, binimetinib) sont des inhibiteurs qui bloquent la voie des MAPK, en ciblant les protéines kinases MEK1 et MEK2. La Figure 6^{18,19} présente ce mécanisme.

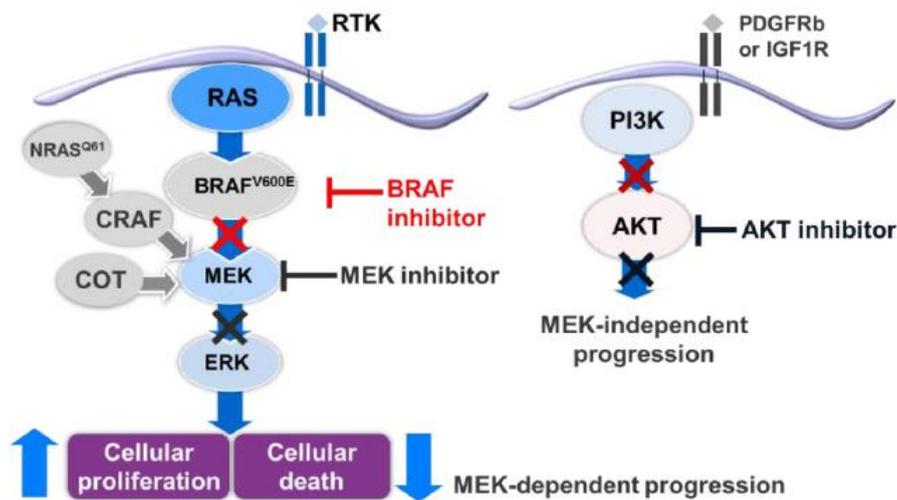


Figure 6 : Synergie des mécanismes d'action des inhibiteurs de BRAF et des inhibiteurs de MEK

ii. Immunothérapies

Les immunothérapies ne sont pas spécifiques du MM, mais du domaine de l'oncologie. En effet, les immunothérapies permettent d'activer le système immunitaire afin de cibler la tumeur.

- *Anti-CTLA-4*

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 (immunoglobulines de type G1), dirigé contre le récepteur CTLA-4 lymphocytaire. Le CTLA-4 a pour fonction normale d'inactiver les lymphocytes, en se fixant sur leur récepteur, après la présentation de leur antigène spécifique afin de moduler la réponse immunitaire. L'inhibition de ce récepteur conduit donc à une activation non-spécifique du système immunitaire et permet d'augmenter l'activité immunitaire contre les cellules tumorales⁸, comme l'illustre la Figure 7. L'ipilimumab est le premier traitement qui a démontré un bénéfice en termes de survie chez les patients atteints de MM.

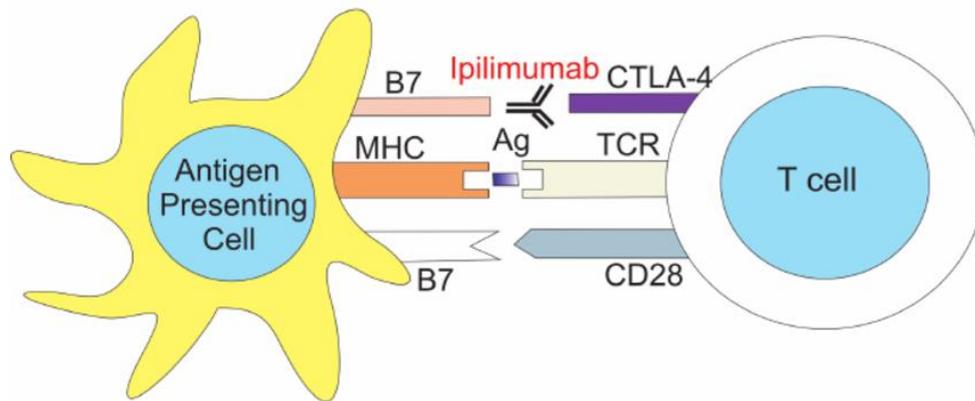


Figure 7 : Mécanisme d'action des anti-CTLA-4

- *Anti-PD-1*

Les traitements anti-PD-1 sont le Nivolumab et le Pembrolizumab. Comme les anti-CTLA-4, ce sont des anticorps qui permettent de lever l'inhibition physiologique de la réponse immunitaire en bloquant le récepteur PD-1. L'activité des lymphocytes T cytotoxiques est ainsi augmentée, en particulier contre les cellules tumorales. Certaines cellules cancéreuses expriment à leur surface le PD-L1 qui est le ligand du récepteur PD-1. Cette surexpression tumorale permet à la tumeur d'échapper à la réponse immunitaire du patient. En bloquant ce récepteur, la cellule cancéreuse ne peut plus inhiber le système immunitaire du patient. Ce dernier peut donc détruire les cellules cancéreuses⁸. La Figure 8 présente le mécanisme d'action des anti-PD-1/PD-L1.

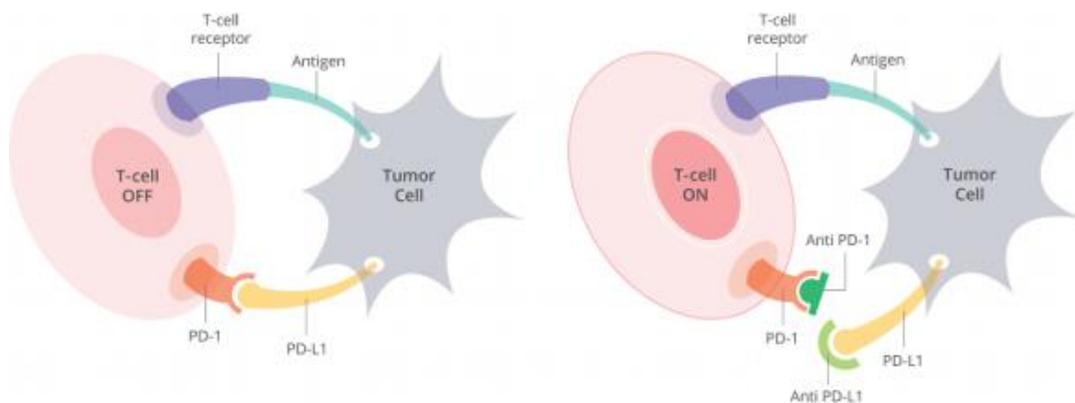


Figure 8 : Mécanisme d'action des anti-PD-1/PD-L1

Outre des mécanismes d'action innovants, les traitements du MM ont également été associés à de nouvelles toxicités.

b) Toxicités

L'arrivée de ces nouvelles thérapies s'est accompagnée de l'émergence de nouveaux profils de toxicité. Ces nouvelles toxicités ont modifié la prise en charge des patients atteints de MM. Rappelons que les effets indésirables (EI) sont classés par grade de sévérité selon la classification CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Le CTCAE est divisé en 5 grades :

- **Grade 1** : léger; asymptomatique ou symptômes légers; diagnostic à l'examen clinique uniquement; ne nécessitant pas de traitement ;
- **Grade 2** : modéré; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ;
- **Grade 3** : sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation; invalidant; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ;
- **Grade 4** : mise en jeu du pronostic vital; nécessitant une prise en charge en urgence ;
- **Grade 5** : décès lié à l'EI.

Dans le cas de ces nouveaux traitements, les profils de toxicités diffèrent.

i. Thérapies ciblées

Le Tableau 3 présente les données de tolérance pour les thérapies ciblées à partir des données des essais cliniques²⁰⁻²³.

Tableau 3 : Données de tolérance pour les thérapies ciblées issues des essais cliniques

	Vémurafénib	Dabrafénib + trametinb	Vemurafénib + Cobimétinib	Dabrafénib
% d'EI	99.7%	98%	99%	-
% EI grades 3-4	-	52%	75%	-
% de patient ayant eu une réduction de dose	38%	33%	32%	28%
Interruption temporaire de traitement		56%	-	-
Arrêt de traitement pour EI	6%	13%	17%	3%
EI ayant entraîné le décès	0%	0%	2%	0%

Un EI survient chez la quasi-totalité des patients. Les EIs de grade 3-4 surviennent chez plus de 50% des patients.

Les thérapies ciblées (anti-BRAF, anti-MEK) sont responsables de toxicités cutanées chez la plupart des patients traités. Cette toxicité cutanée se traduit par des éruptions maculo-papuleuses, des hyperkératoses palmo-plantaires et par l'apparition de multiples tumeurs kératinocytaires (malignes ou bénignes).

Il a été observé que certains effets secondaires des inhibiteurs de BRAF évoquent les symptômes, de pathologies génétiques, notamment les symptômes cutanés. Les cheveux clairsemés, fins et bouclés, les

cils et sourcils clairsemés, l'hyperkératose palmo-plantaire, la kératose pilaire et la xérose, caractéristiques des patients traités, font partie des symptômes évocateurs de syndrome cardio-facio-cutané²⁴.

La prise en charge des EIs imputables aux thérapies ciblées est essentiellement symptomatique. Des interruptions temporaires de traitement ainsi que des diminutions de dose peuvent être mises en place²⁵.

ii. Immunothérapies

Le Tableau 4 présente les données de tolérance pour les immunothérapies à partir des données des essais cliniques²⁶⁻²⁹.

Tableau 4 : Données de tolérance pour les immunothérapies issues des essais cliniques

	Ipilimumab	Nivolumab	Pembrolizumab	Ipilimumab + Nivolumab
% d'EI	99%	93%	96%	96%
% EI grades 3-4	56%	34%	39%	70%
Arrêt de traitement pour EI	7%	7%	12%	43%
EI ayant entraîné le décès	3%	0%	0%	0%

On observe qu'un EI survient chez la quasi-totalité des patients.

De par leurs mécanismes d'action portant sur le système immunitaire, les toxicités attribuables aux immunothérapies sont principalement d'ordre immunologique (*immune-related Adverse Events*). L'immunothérapie n'est pas spécifique des cellules tumorales : les tissus sains expriment également les ligands pouvant se lier aux immunothérapies. En activant le système immunitaire afin de détruire la tumeur, il est possible de détruire les tissus sains de manière non spécifique.

Les EIs les plus fréquents sont cutanés (rash maculo-papuleux ou vitiligo), digestifs (diarrhées et colites), hépatiques (hépatites auto-immunes) et endocriniens (hypophysites, thyroïdites). Les EIs se présentent majoritairement à l'initiation du traitement (0-3 mois).³⁰ La prise en charge des EIs repose essentiellement sur des traitements symptomatiques ou sur une corticothérapie +/- traitements immunosuppresseurs afin de diminuer l'action de l'immunothérapie en cas d'EIs graves.

Compte-tenu de l'évolution de la prise en charge, intéressons-nous à ce que nous savons sur le coût et l'efficacité de ces nouvelles thérapeutiques, et à faire un état des lieux concernant des évaluations médico-économiques disponibles.

B. Etat des lieux des évaluations médico-économiques dans le mélanome métastatique

La Loi de Financement de la Sécurité Sociale¹ de 2012 a conféré à la Commission d'Evaluation Economique et Santé Publique (CEESP) la mise en œuvre de l'évaluation médico-économique nécessaire à l'évaluation des produits et des technologies de santé dits innovants et coûteux.

Une fois l'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne obtenue, les médicaments sont évalués en France, par deux commissions techniques nationales faisant partie de la HAS : la Commission de la Transparence (CT) et la Commission d'Evaluation Economique et Santé Publique (CEESP).

La Commission de Transparence donne un avis sur le Service Médical Rendu (SMR) par le médicament et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) par rapport à la stratégie de référence.

La CEESP donne un avis méthodologique sur l'analyse médico-économique et l'efficacité d'une nouvelle stratégie, c'est-à-dire son intérêt pour la société par rapport à la stratégie existante, par la comparaison des coûts avec les résultats d'efficacité obtenus.

Lorsque l'industriel revendique pour son produit une ASMR de niveau I, II ou III et qu'il est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie (>20M€), il doit déposer un dossier auprès de la CEESP en parallèle du dossier soumis à la CT. Les produits en oncologie représentent aujourd'hui 41% des dossiers d'efficacité.

Le principe de l'EME est de comparer différents produits ou programmes de santé en termes de coûts et de bénéfices cliniques sur une période de temps donnée, appelée **horizon temporel**, de manière à orienter les décideurs publics vers les options thérapeutiques entraînant le plus grand bénéfice collectif au moindre coût. L'efficacité peut être exprimée sous différentes formes (augmentation de l'espérance de vie, augmentation de l'espérance de vie pondérée par la qualité de vie, etc.). L'EME est un outil d'aide à la décision permettant aux pouvoirs publics d'allouer de manière optimale les ressources vers les stratégies thérapeutiques les plus efficaces.

L'efficacité représente le rapport entre les différences des coûts rapportées à la différence de résultats cliniques pour une intervention médicale donnée. La sélection d'une stratégie efficace permet, à partir d'un montant engagé de ressources, d'obtenir le plus grand bénéfice collectif. Notons que l'efficacité est différente de l'efficacités. En effet, une intervention médicale peut être très efficace sans pour autant être efficace si son surcoût apparaît comme excessif au regard du bénéfice qu'il apporte.

Le résultat principal des EME est le ratio différentiel coût-résultat (RDCR). Le RDCR se calcule à partir de la différence de coûts entre la nouvelle stratégie (B) et la stratégie de référence (A), soit $\Delta C = C_B - C_A$, et à partir de la différence d'efficacité, soit $\Delta E = E_B - E_A$:

$$RDCR = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

Ce ratio est exprimé en euros/unité d'efficacité incrémentale, ce qui signifie qu'il faut payer le différentiel

¹ Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé

de coût pour gagner une unité d'efficacité. Bien que le différentiel de coût puisse être négatif, il est aujourd'hui rare qu'une innovation thérapeutique soit moins chère et plus efficace que son comparateur. Dans certains pays, le RDCR peut être interprété par rapport à une valeur seuil de disposition à payer, afin de juger si la stratégie est efficiente ou non. Aujourd'hui, en France, il n'existe pas de valeur seuil de disposition à payer, l'interprétation du RDCR est alors complexe.

Lorsque l'on réalise une EME, on doit déterminer comment exprimer l'**efficacité** des stratégies. Pour cela, les 2 approches les plus fréquentes et recommandées par la HAS sont les suivantes:

- L'analyse **coût-efficacité** : ici, le critère d'efficacité (dénominateur du RCDR) est unidimensionnel et peut s'exprimer par exemple en nombre d'hospitalisations, en nombre de cas guéris ou en années de vie. Pour ce type d'analyse, le RCDR pourra s'exprimer en €/hospitalisation évitée ou en €/année de vie gagnée. Dans ce dernier cas, il représente le montant que le décideur public doit investir pour augmenter d'un an l'espérance de vie d'un patient atteint d'une pathologie donnée.
- L'analyse **coût-utilité** : ici, le critère de résultat est multidimensionnel, mesurant à la fois l'espérance de vie et sa qualité. Cette approche est plus complète que la précédente car elle permet de pondérer la durée de vie gagnée à la qualité de vie (QdV) associée. Dans ce type d'analyse, le RDCR s'exprime en €/QALY où le QALY (*Quality-Adjusted Life-Year*) représente une année de vie passée en parfait état de santé. Le QALY est l'indicateur de référence dans les analyses coûts-utilité.

En oncologie, les analyses les plus fréquemment utilisées sont de type coût-utilité, car elles permettent de prendre en compte l'impact des traitements sur la **survie globale** des patients, tout en tenant compte de leur **qualité de vie**. Ce type d'analyse permet l'utilisation d'un critère universel (le QALY), quel que soit le pays ou la pathologie. En France, la HAS recommande la réalisation d'analyses coût-utilité en 1^{ère} intention si l'intervention étudiée a un impact sur la qualité de vie, et de compléter cette analyse par une analyse de type coût-efficacité³¹. Enfin, comme certains pays disposent de valeurs seuils de disposition à payer exprimées en monnaie/QALY, l'utilisation d'un critère universel permet de se comparer.

Quel que soit le type d'analyse choisie, il est nécessaire de valoriser les différents **coûts** imputables à la pathologie et à son traitement pendant la période de temps de l'horizon temporel.

Ainsi, la réalisation d'une évaluation médico-économique d'une nouvelle stratégie par rapport à l'ensemble de ses comparateurs cliniquement pertinents fait intervenir 3 aspects :

- l'efficacité ;
- les différents coûts imputables à la pathologie et son traitement ;
- la qualité de vie des patients associée aux années de vie gagnée.

A présent, un état des lieux des connaissances disponibles selon ces 3 critères appliqués au MM va être présenté.

1. Efficacité

Comme on peut l'observer sur la Figure 9, le MM a fait l'objet de l'arrivée séquentielle de 8 traitements ou combinaisons de traitements en l'espace de 5 ans, de 2011 à 2016.

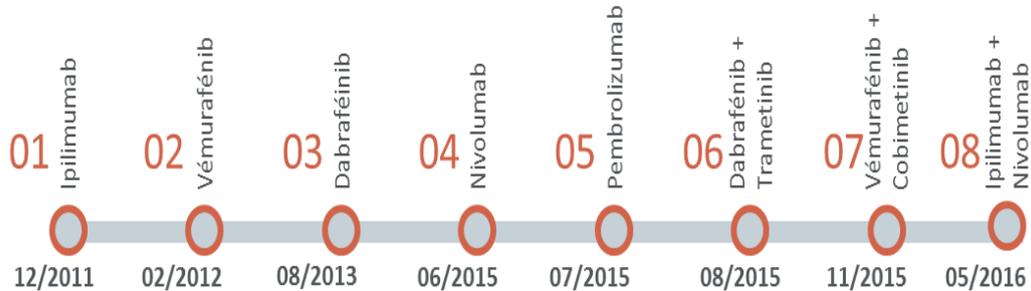


Figure 9 : Chronologie de l'arrivée des innovations thérapeutiques dans le MM

a) Le cas du mélanome métastatique

La mise sur le marché des médicaments indiqués dans le MM s'est appuyée sur des essais cliniques randomisés pivots de phase III, dans lesquels les 8 traitements ont démontré une efficacité statistiquement significative par rapport au comparateur.

Ainsi, on a pu observer une amélioration du pronostic des patients atteints de MM, notamment un gain de survie globale, comme en témoigne le Tableau 5 qui présente les résultats en termes de survie globale des 8 traitements du MM dans les essais de phases III.

Tableau 5 : Survie globale des 8 traitements indiqués dans le MM (données issues des essais cliniques pivots)

Traitement étudié	Comparateur	Médiane de survie bras expérimental (mois)	Médiane de survie bras comparateur (mois)	Hazard Ratio (HR) de survie
Immunothérapies				
Ipilimumab²⁹ YERVOY®	Dacarbazine	11,2 IC _{95%} [9,5 ; 13,6]	9,1 IC _{95%} [7,8 ; 10,5]	HR=0,72 IC _{95%} [0,59 ; 0,87]
Nivolumab²⁷ OPDIVO®	Dacarbazine	Non atteinte	10,8 IC _{95%} [9,3 ; 12,1]	HR=0,42 IC _{95%} [0,25 ; 0,73]
Pembrolizumab²⁸ KEYTRUDA®	Ipilimumab	Non atteinte	Non atteinte	HR=0,63 IC _{95%} [0,47 ; 0,83]
Ipilimumab+Nivolumab²⁶	Ipilimumab	Non atteinte	19,9 IC _{95%} [16,9 ; 24,6]	HR=0,55 IC _{95%} [0,42 ; 0,72]
	Nivolumab		37,6 IC _{95%} [29,1 ; NE]	HR=0,85 IC _{95%} [0,68 ; 1,07]
Thérapies ciblées				
ZELBORAF²² (vemurafenib)	Dacarbazine	13,6 mois IC _{95%} [12,0 ; 15,2]	9,7 mois IC _{95%} [7,9 ; 12,8]	HR=0,37 IC _{95%} [0,26 ; 0,55]
TAFINLAR²¹ (dabrafenib)	Dacarbazine	20,0 mois IC _{95%} [16,8 ; 24,4]	15,6 mois IC _{95%} [12,7 ; 21,2]	HR=0,61 IC _{95%} [0,25 ; 1,48]
Vemurafenib+Cobimetinib²³	Vemurafenib	22,3 mois IC _{95%} [20,3 ; NE]	17,4 mois IC _{95%} [15,0 ; 19,8]	HR=0,70 IC _{95%} [0,55 ; 0,90]
Dabrafenib+Cobimetinib²⁰	Dabrafenib	25,1 mois IC _{95%} [19,2 ; NE]	18,7 mois IC _{95%} [15,2 ; 23,7]	HR=0,71 IC _{95%} [0,55 ; 0,92]

Excepté l'association ipilimumab + nivolumab *versus* nivolumab seule, les traitements du MM ont tous démontré un allongement statistiquement significatif de la survie globale des patients atteints de MM, soit en critère primaire, soit en critère secondaire de l'étude.

Malgré un bon niveau de preuve, la démonstration du gain de survie des traitements du MM comporte quelques limites inhérentes au contexte des essais cliniques. Tout d'abord, les patients inclus au sein des essais sont sélectionnés et ne sont pas représentatifs des patients de la vie réelle. C'est particulièrement vrai dans le cadre des essais du mélanome avancé puisque la présence de métastases cérébrales est un critère de non-inclusion. Or, il est estimé que 20% des patients présentent des métastases cérébrales. De plus, compte-tenu de l'arsenal thérapeutique dont disposent désormais les médecins, les patients reçoivent plusieurs lignes de traitement (ce qui n'était pas le cas au moment de la réalisation de ces essais).

Il est donc important d'estimer la survie des patients atteints de MM en vie réelle.

Quelques études se sont intéressées à la survie des patients atteints de MM en vie réelle. Le Tableau 6 résume les résultats des études en vie réelle disponibles.

Tableau 6 : Synthèse des études ayant évalué la survie des patients atteints de MM en vie réelle

Etudes	Design	Nombre de patients	Pays	Période	Traitement	Médiane de suivi (mois)	Médiane de survie globale (SG) (mois)
Ontario Cancer Data ³²	Rétrospective	278	Canada	2003-2011	Chimiothérapie	-	4,1
Limite : Analyse réalisée avant l'arrivée des innovations thérapeutiques							
Melody ³³	Rétrospective	776	France, Italie, Grande-Bretagne	2005-2008	Chimiothérapie Innovation dans le cadre des essais Radiothérapie Chirurgie	-	16,4 IC _{95%} [15,1 ; 18,2]
Limites : Analyse avant l'arrivée des innovations thérapeutiques ou dans le cadre des essais							
Cohorte danoise ³⁴	Rétrospective	464	Danemark	2007-2014	Haute dose d'IL2	-	14,2 IC _{95%} [12,4 ; 15,6]
Limite : Analyse uniquement sur une partie des innovations thérapeutiques							
Cohorte Suisse ³⁵	Rétrospective	395	Suisse	2008-2014	Chimiothérapie Immunothérapie (Ipilimumab + PD1 dans le cadre des essais)/Vemurafenib	26,3 [range : 12,3-86,8]	7,4 IC _{95%} [6 ; 8,5] 14,9 IC _{95%} [12,2 ; 18,2]
Limite : Analyse uniquement sur une partie des innovations thérapeutiques							
Etude Marseille ³⁶	Rétrospective	179	France	2010-2015	Radiothérapie seule Immunothérapie ou thérapies ciblées après radiothérapie	9,8 [range : 1,4-79,2]	6,8 10,95
Limites : Analyse mono-centrique réalisée sur un petit nombre de patients uniquement en présence de métastases cérébrales							
DMTR ³⁷	Rétrospective et prospective	1472	Pays-Bas	2012-2014	Chimiothérapie Mono-thérapies ciblées Ipilimumab Essais	18,8 [IC _{95%} : 18,0 ; 19,5]	12,7 IC _{95%} [11,6 ; 13,7]
Limites : Analyse limitée à 2 ans, sur uniquement une partie des innovations thérapeutiques							
Registre australien ³⁸	Prospective	751	Australie	2013-2014	Ipilimumab	-	7,2
Limite : Analyse uniquement de la 1^{ère} ligne de traitement							
Etude observationnelle italienne ³⁹	Prospective	76	Italie	2013-2017	Dabrafénib + Trametinib (usage compassionnel)	12 [range : 4-49]	14 IC _{95%} [11 ; 16]
Limites : Analyse réalisée sur un petit nombre de patients traités uniquement par bi-thérapies ciblées en usage compassionnel (uniquement 2^{ème} ligne et plus)							

La synthèse de la littérature concernant les patients atteints de **MM** montre que l'on dispose de peu de données récentes sur la survie des patients en vie réelle intégrant l'ensemble de l'arsenal thérapeutique désormais disponible et évaluant les différentes séquences de traitement. Cela souligne la nécessité de disposer **de données d'efficacité à long terme en condition réelle d'utilisation, récentes et prospectives**, incluant **l'intégralité des innovations thérapeutiques** et tenant compte des **différentes lignes de traitement**.

Par ailleurs, avec une grande efficacité démontrée au sein d'essais randomisés de phase III, les traitements du MM ont obtenu des tarifs élevés, c'est pourquoi il est important de faire un état des lieux des connaissances sur les coûts de la prise en charge du MM.

2. Coûts

a) La mesure des coûts au sein des évaluations économiques

La valorisation des coûts au sein des évaluations économiques est une étape de la réalisation d'une étude médico-économique ou d'une étude de type « coût de la maladie ».

Cependant, le choix des postes de coûts est différent entre ces 2 types d'analyse.

Ainsi, dans une étude médico-économique, on identifie les postes de coûts qui vont différer entre les stratégies évaluées, puisque la mesure de l'efficacité des stratégies est une approche comparative. Dans une analyse de coût de la maladie, les coûts reflètent l'intégralité des coûts imputables à la pathologie. Ici l'approche est non-comparative et l'objectif est d'estimer l'impact économique d'une intervention ou d'une pathologie à l'échelon d'un pays.

La valorisation monétaire des ressources consommées est sensiblement similaire au sein des deux approches. Il faut identifier **la perspective** que l'on souhaite adopter afin de définir les postes de coûts. Les coûts doivent être valorisés selon cette perspective. En effet, un coût peut être soit une recette soit une dépense selon la perspective choisie. Si l'on prend l'exemple du coût d'une consultation médicale avec un spécialiste selon les 3 principales perspectives utilisées en économie de la santé, le coût valorisé sera différent :

- Hospitalière = Coûts à la charge de l'hôpital
 - Salaire du médecin spécialiste par rapport au temps de la consultation
 - Coût de gestion : matériel, locaux
- Assurance maladie : Coûts à la charge de l'Assurance Maladie
 - Tarif d'une consultation avec un spécialiste remboursé par l'Assurance Maladie
- Sociétale
 - Tarif d'une consultation avec un spécialiste remboursé par l'Assurance Maladie
 - Dépassement d'honoraire payé par le patient ou sa mutuelle

Finalement, la perspective hospitalière prend en compte tous les coûts mobilisés par l'hôpital afin de

prendre en charge un patient. La perspective de l'Assurance Maladie prend en compte tous les coûts mobilisés par l'Assurance Maladie. L'adoption d'une perspective sociétale implique d'inclure de la façon la plus exhaustive possible toutes les conséquences de la maladie et des traitements. Cela signifie qu'en plus des coûts médicaux, il est important de mesurer également les coûts induits par la pathologie pour le patient, comme par exemple une perte de productivité à son travail.

La HAS recommande d'utiliser une **perspective collective**. Cela inclut une perspective Assurance Maladie à laquelle s'ajoutent le dépassement d'honoraire et le reste à charge pour le patient.

Enfin, afin de valoriser les coûts, il est important de préciser la période de temps (**horizon temporel**) pendant laquelle ils sont recueillis car seuls les coûts survenant au cours de cette période sont pris en compte dans l'évaluation. La HAS recommande un horizon temporel vie entière (*lifetime*), ce qui signifie que les données de coût doivent être collectées toute au long de la vie du patient à partir du diagnostic de la maladie.

Dans cette partie, on s'intéressera aux études de type coût de la maladie, la prise en compte des coûts au sein des évaluations médico-économiques sera détaillée dans la partie concernant l'efficacité.

Le fait de disposer de données en vie réelle permet d'estimer le coût sur une population non sélectionnée et donc plus représentative de l'ensemble des patients d'intérêt.

En raison d'une durée de suivi hétérogène entre les patients, le calcul des coûts sur la vie entière nécessite de recourir à des méthodes d'extrapolation des coûts (au travers l'utilisation d'un modèle). En effet, si le coût de la prise en charge est total et définitif pour les patients décédés, il est sous-estimé et censuré pour les patients encore vivants.

Compte-tenu de leur grande efficacité, les traitements du mélanome métastatique ont obtenu des prix jusqu'à 1 000 fois supérieurs aux traitements de référence utilisés auparavant. Dans la partie suivante, nous nous intéresserons aux études de coût de la maladie du MM et à son impact économique pour la société.

b) Les études de coût dans le mélanome métastatique

Différentes études se sont intéressées au coût du MM à partir de données issues de base médico-administratives ou de cohortes. Le Tableau 7 présente une synthèse des différentes analyses de coût publiées. Le coût de la prise en charge du MM a été estimé à partir des coûts directs au sein de chaque pays.

Tableau 7 : Synthèse des études de coût dans le MM

Etude	Extrapolation des coûts	Nombre de patients	Pays	Période	Traitement	Coût moyen par patient (€ ; [IC _{95%}])
Chevalier et al. ⁴⁰	NON	NA	France	2004	Chimiothérapie	1 634
Limites : Estimation du coût avant l'arrivée des innovations thérapeutiques, suivi court						
Maio et al. ⁴¹	NON	215	Italie	2005-2008	Chimiothérapie Innovation dans le cadre des essais	3 456
Limite : Estimation du coût avant l'arrivée des innovations thérapeutiques ou dans le cadre des essais						
Reyes et al. ⁴²	NON	431	US	2007-2010	Chimiothérapie	10 981
Limite : Estimation du coût avant l'arrivée des innovations thérapeutiques						
McCarron et al. ³²	NON	278	Canada	2003-2011	Chimiothérapie	20 578
Limite : Analyse réalisée avant l'arrivée des innovations thérapeutiques						
Franken et al. ⁴³	NON	807	Pays-Bas	2012-2016	Ipilimumab	81 484 IC _{95%} [18 131 ; 160 002]
Limite : Estimation uniquement du coût de l'ipilimumab en 1ère ligne de traitement						
Fernandes et al. ⁴⁴	NON	3 912	France	2011-2013	Ipilimumab	107 752
Limite : Estimation uniquement du coût de l'ipilimumab et des chimiothérapies						
Elliott et al. ⁴⁵	OUI	9 387 (Tous stades confondus)	Australie	2012-2014	Innovations thérapeutiques	115 699 IC _{95%} [108 249; 123 427]
Limites : Absence de données cliniques dans la base de données, données cliniques recueillies à partir des essais cliniques, pas de prise en compte de la 2ème ligne de traitement						
Chang et al. ⁴⁶	NON	541	US	2009-2012	Ipilimumab Vémurafénib	137 426 (±120 355) 69 751 (±54 166)
Limites : Estimation du coût uniquement de la 1ère ligne de traitement d'une partie des innovations thérapeutiques						

On observe que le coût moyen d'un patient atteint de MM a augmenté au fur et à mesure de l'arrivée des innovations thérapeutiques. Excepté l'étude d'Elliott et al., on ne dispose pas de données de coût après la commercialisation de l'ipilimumab et du vémurafénib. L'incertitude du coût estimée a rarement été présentée.

Cette synthèse de la littérature pour les patients atteints de MM montre que l'estimation du coût a essentiellement été réalisée à partir de bases de données médico-administratives, sans extrapolation des coûts et centrée sur la 1^{ère} ligne de traitement. La réalisation d'une étude de coût à partir **des bases de données médico-administratives** permet d'analyser les coûts de manière exhaustive. Néanmoins, il n'y a que très **peu de données cliniques** au sein de ces bases de données. Il est donc difficile de tenir compte des profils cliniques **hétérogènes** des patients, et donc de l'hétérogénéité des durées de vie des patients, facteur impactant le plus le coût de la prise en charge. Ainsi, on observe que les coûts n'ont été que très **rarement extrapolés**. En effet, si le coût est total et définitif pour les patients décédés, il est sous-estimé et censuré pour les patients vivants. Cependant, les techniques d'extrapolation des coûts sont rarement utilisées dans les études de coût, compte-tenu de leur complexité. Aussi, l'extrapolation des coûts (et donc de la survie des patients) est d'autant plus juste que l'on tient compte de :

- **l'hétérogénéité des patients** tant d'un point de vue des réponses aux traitements que de leurs caractéristiques cliniques, suggérant le développement de **modèle individu centré** ;
- le **suivi à long terme** des patients impliquant une prise en compte de **l'historique du patient**.

Compte-tenu de l'augmentation des coûts corrélée à l'arrivée des innovations thérapeutiques, une actualisation **de l'estimation du coût du MM** à partir de données **récentes**, incluant l'intégralité des innovations thérapeutiques et tenant compte de la **2^{ème} ligne de traitement semble importante**.

Avec une grande efficacité démontrée au sein d'essais randomisés de phase III et un profil de tolérance modifié, il est important de faire un état des lieux concernant la qualité de vie des patients atteints de MM et traités par ces innovations.

3. Qualité de vie

a) La mesure de la qualité de vie dans les études cliniques au sein des évaluations économiques

A ce jour, l'analyse seule de l'efficacité des traitements n'est plus un critère suffisant pour décider de l'accès au marché d'un médicament. En effet, l'impact potentiel d'un traitement sur la qualité de vie (QdV) des patients est devenu un élément clé de son évaluation. Cela est d'autant plus vrai, aujourd'hui, en oncologie où les patients peuvent être exposés à de nombreuses lignes de traitement, avec une espérance de vie croissante et où la prise en charge des effets indésirables n'est pas toujours maîtrisée.

La QdV liée à la santé a été définie par l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) en 1993, comme « *la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels*

il vit en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales ainsi que sa relation aux éléments essentiels de son environnement. »

L'intégration de la QdV dans le processus d'évaluation des médicaments nécessite une valorisation quantitative et reproductible. La QdV est mesurée à l'aide de questionnaires complétés par le patient lui-même, dits auto-questionnaires. Pour chaque item, le patient doit indiquer, sur une échelle fixée dans le questionnaire, à quel point chacun des énoncés est représentatif de sa QdV. Un score global est ensuite calculé pour tous les items. Ces questionnaires peuvent être génériques ou bien spécifiques d'une maladie. Les **questionnaires génériques** peuvent être administrés à tout individu quel que soit son état de santé. En revanche, les **questionnaires spécifiques** d'une maladie ont été développés pour une pathologie donnée et mesurent des dimensions de QdV potentiellement impactées par cette pathologie et ses traitements.

Le **questionnaire générique** le plus utilisé en économie de la santé est l'EQ-5D, qui est un questionnaire validé, auto-déclaré, mesurant l'utilité⁴⁷. L'EQ-5D est basé sur cinq questions évaluant 5 dimensions : la mobilité, l'autonomie de la personne, les activités courantes, la douleur et l'anxiété, chaque question présente 3 niveaux de réponse dans la version 3L (3 levels). A l'issue du questionnaire EQ-5D, un état de santé auquel correspond un score d'utilité est obtenu. Il reflète la préférence du patient à être dans un état de santé. L'utilité est une notion sensiblement différente de la QdV. En effet, c'est une mesure quantitative de la satisfaction ou du bien-être tiré par un agent de la consommation d'un bien choisi par préférence à un autre. Chaque réponse à ce questionnaire correspond à une matrice de taille

$$3 \times 1 \begin{matrix} N1 \\ \dots \\ N5 \end{matrix}$$
 où chaque valeur de la matrice correspond à une notation d'une des 5 dimensions.

A chaque matrice correspond un état de santé donné. L'échelle permet ainsi de valoriser 243 états de

santé en scores d'utilité allant de l'état $\begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix}$ illustrant un état de « pleine santé » à l'état $\begin{pmatrix} 3 \\ 3 \\ 3 \\ 3 \\ 3 \end{pmatrix}$ pour un

individu avec des problèmes sévères pour chaque dimension. La valorisation de chaque état de santé en utilité doit être réalisée au sein de chaque pays, étant donné que les scores d'utilité varient d'un pays à un autre. En France, ce travail a été réalisé par Julie Chevalier⁴⁸. Les scores d'utilité sont alors compris entre -0.53 et 1, 1 correspondant à une parfaite santé et 0 à la mort. Certains états sont jugés comme étant pires que la mort et prennent dans ce cas une valeur négative. L'objectif est de disposer d'un score d'utilité lors de la réalisation d'une analyse coût-utilité et de pouvoir calculer des **QALYs**. Le QALY est la durée de vie pondérée par le score d'utilité permettant d'évaluer la durée de vie mais aussi sa qualité. Dans cet indicateur, le poids donné à la qualité de vie vaut autant que la quantité de vie gagnée.

En oncologie au stade métastatique, les EME sont souvent réalisées à partir d'un modèle à 3 états (Figure

10). Afin d'estimer le QALY total, le temps passé dans chaque état doit être pondéré par l'utilité associée à chaque état de santé. Pour cela, il est important d'avoir des données d'utilité associées aux états pré-progression et post-progression.

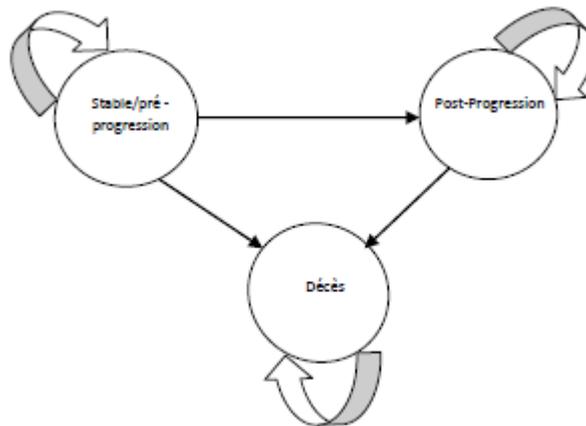


Figure 10: Structure classique d'un modèle en oncologie aux stades avancés

L'arrivée de deux nouvelles classes thérapeutiques dans la prise en charge du MM a considérablement augmenté l'espérance de vie des patients, mais cela a également introduit un nouveau profil de toxicité, c'est pourquoi il est important d'estimer la qualité de vie de ces patients.

b) Données disponibles sur la qualité de vie des patients atteints de mélanome métastatique

Différentes études se sont intéressées à la QdV des patients atteints de MM en parallèle des essais cliniques de phase III. Le Tableau 8 présente une synthèse des études publiées à ce jour. En plus du questionnaire EQ-5D, ces analyses ont utilisé des questionnaires spécifiques à l'oncologie ou au mélanome.

- QLQ-C30⁴⁹ : questionnaire spécifique à l'oncologie, composé de 30 questions (fonctionnelles, symptomatologiques). Il peut être associé à des modules spécifiques des localisations tumorales. Le score total est compris entre 0 et 100, les scores les plus élevés correspondent à un meilleur état de santé.
- FACT-M⁵⁰ : il comprend le FACT-Général (FACT-G⁵¹, un questionnaire généralisé pour tous les cancers, le score est compris entre 0 et 108) auquel s'ajoute une sous-dimension spécifique au mélanome. Le score FACT-M est compris entre 0 et 172. Ce score n'inclue pas la sous-échelle concernant la chirurgie du mélanome qui est une sous-dimension indépendante dont le score est compris entre 0 et 32.

Tableau 8 : Synthèse des études de QdV dans le MM en parallèle des essais cliniques

Etude	Pays	Questionnaires utilisés	Traitement évalué	Altération de la QdV
CheckMate 066 ⁵²	International	QLQ-C30 EQ-5D 3L	Nivolumab	NON
KEYNOTE-006 ⁵³	International	QLQ-C30 EQ-5D 3L	Pembrolizumab	NON
MDX010-20 ⁵⁴	International	QLQ-C30	Ipilimumab	NON
METRIC ⁵⁵	International	QLQ-C30	Trametinib	NON
CheckMate 067 ⁵⁶	International	QLQ-C30 EQ-5D 3L	Ipilimumab + Nivolumab	NON
COMBI-v ⁵⁷	International	QLQ-C30 FACT-M EQ-5D 3L	Dabrafénib + Trametinib	NON
coBRIM ⁵⁸	International	QLQ-C30	Vémurafenib + cobimétinib	NON

On observe que toutes les études ont montré une QdV préservée (ou non altérée). Toutefois, la QdV a été recueillie sur une population sélectionnée, qui n'est pas nécessairement représentative des conditions de prise en charge réelles⁵⁹. De plus, l'évaluation était souvent limitée à une seule ligne de traitement ou aux premières visites suivant la progression de la maladie.

Certaines études ont évalué la QdV sur des cohortes de patients de mélanome en conditions réelles. Cependant, elles se sont concentrées sur une population de patients spécifiques (survivants⁶⁰, mélanome localisé⁶¹). Seules deux études ont évalué la QdV sur des patients atteints de MM, mais l'évaluation n'était basée que sur respectivement 140 et 55 patients en 2009^{62, 63}.

Ces études ne sont aujourd'hui plus représentatives de la QdV des patients atteints de MM traités par immunothérapies et thérapies ciblées, soulignant le **besoin** d'estimer la **QdV en vie réelle**, en incluant la période **post-progression**, à partir de données **récentes**, et tenant compte de l'intégralité des innovations thérapeutiques.

Mais si la quantification de la QdV repose sur des outils relativement simples, l'analyse statistique de ces données est complexe.

L'analyse de la QdV soulève certaines difficultés méthodologiques liées au caractère longitudinal des données de QdV ainsi qu'à la présence de données manquantes. Il est donc nécessaire de proposer une méthodologie statistique adaptée à la nature de ces données.

L'analyse statistique doit donc être rigoureuse et suivre les recommandations internationales⁶⁴⁻⁶⁶.

La première difficulté méthodologique est la corrélation intra-patient. En effet, les **données longitudinales**, aussi appelées **données répétées**, correspondent à des données mesurées à différents temps chez un même patient. La répétition des mesures chez un même individu induit un effet de corrélation intra-patient, la mesure d'un patient au temps t va dépendre de sa mesure au temps $t-1$. Les **modèles mixtes** sont les outils les plus utilisés pour tenir compte de ce phénomène. Ils associent au sein d'un même modèle des effets fixes et des effets aléatoires. L'effet fixe est identique pour l'ensemble des

individus et représente l'effet population. L'effet aléatoire est propre à chaque individu et traduit la variabilité liée à chaque sujet.

Le 2^{ème} obstacle méthodologique est la présence de données manquantes. Les études analysant des données répétées, rapportées par le patient en vie réelle, conduisent à une analyse devant prendre en compte de nombreuses données manquantes. Little & Rubin en 1987 ont classé ces données manquantes selon 3 types :

- *Missing completely at random* (MCAR) : la probabilité de non-réponse pour une variable ne dépend pas de celle-ci, mais uniquement de paramètres extérieurs, indépendants de cette variable. La probabilité de données manquantes est identique pour l'ensemble des observations.
 - Exemple : le questionnaire du patient est manquant parce que les données ont arrêté d'être recueillies à la date de point de l'étude.
- *Missing at random* (MAR) : la probabilité de non-réponse peut dépendre des observations mais pas de la valeur de la variable présentant des données manquantes
 - Exemple : il existe une différence de non-réponse entre les patients BRAF mutés et non BRAF mutés concernant leur questionnaire de QdV, mais il n'existe pas de différence dans leur niveau de score de QdV.
- *Missing not at random* (MNAR) : lorsque la probabilité de non-réponse est liée aux valeurs prises par la variable ayant des données manquantes.
 - Exemple : Les patients ayant un état général dégradé sont trop faibles pour répondre aux questionnaires.

Différents types de modélisation permettent de tenir compte de ces divers mécanismes de données manquantes et d'estimer le score de QdV de manière peu biaisée.

L'arrivée simultanée de 8 nouveaux traitements a révolutionné la prise en charge du MM. Au travers des essais cliniques de phase III, leur gain de survie a été démontré et la qualité de vie des patients au cours d'une ligne de traitement dans les essais cliniques n'est pas altérée. Mais le coût semble croissant. Il se pose donc la question de l'efficacité de ces traitements.

4. *Efficience*

a) **L'analyse de l'efficacité au sein des évaluations médico-économiques**

Le principe de l'EME est d'établir un bilan des coûts et des bénéfices cliniques pour différents produits ou programmes de santé. Ce rapport coût-bénéfice clinique est appelé **efficacité**. Comme présenté précédemment, il existe différents types d'EME. Dans le cadre de ce travail, nous nous intéresseront uniquement aux analyses de type **coût-efficacité**.

L'EME fait souvent appel aux techniques de modélisation permettant de :

- simplifier des situations complexes ;

- synthétiser des informations de nature différente (clinique, biologique, épidémiologique, économique, sociologique ...) provenant de différentes sources ;
- comparer des stratégies thérapeutiques n'ayant pas été directement comparées dans le cadre d'un essai clinique (comparaisons indirectes) ;
- extrapoler des résultats dans le temps.

*La modélisation est une représentation simplifiée, raisonnée, formalisée sur le plan mathématique de la réalité*⁶⁷

Il existe différentes techniques de modélisations en EME. La plus utilisée est le modèle de Markov⁶⁸ qui permet de décrire dans le temps l'histoire naturelle de la maladie et l'évolution d'un patient. Le modèle est constitué :

- d'**états**, exhaustifs et mutuellement exclusifs, auxquels on affecte un coût et une utilité ;
- de **probabilités de transition** entre les états ;
- de **cycles** d'une durée de temps fixe ;
- d'un **horizon temporel**.

Les **états de santé** doivent être représentatifs de la pathologie étudiée. En oncologie au stade métastatique, comme vu précédemment le modèle classique est représenté par la Figure 11. **L'horizon temporel** est divisé en périodes fixes, appelées **cycles**. A chaque cycle, le patient peut rester dans son état ou évoluer vers l'état suivant. A chaque état est associé un **coût** et une **utilité**. Le dernier état, ici représenté par l'état décès, est un état dit absorbant, les patients ne peuvent plus en sortir.

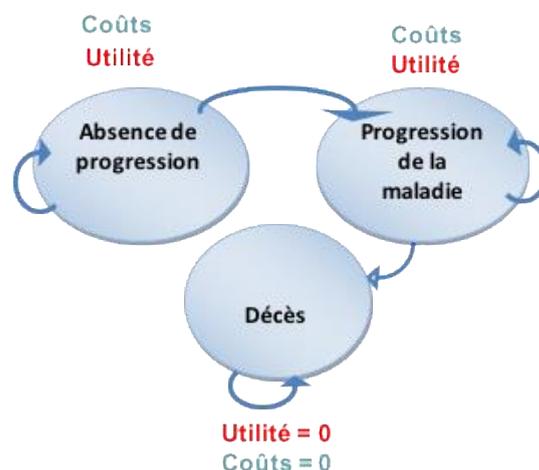


Figure 11 : Modèle de Markov en oncologie au stade métastatique

Les probabilités de transition (représentées par les flèches de transition) sont calculées à partir des données d'efficacité.

A l'issue du modèle, on estime un temps moyen passé dans chaque état. Ce temps est pondéré par le score d'utilité associé à l'état afin d'obtenir les QALYs. Enfin, les coûts spécifiques de chaque état sont

associés. Comme expliqué précédemment, le calcul des coûts est effectué selon la perspective choisie. La présentation des résultats est particulière en EME. Tout d'abord, la **frontière d'efficacité** est tracée. Pour cela, un coût moyen et un nombre moyen de QALYs par patient est calculé pour chaque traitement. Les différentes stratégies sont classées de la moins onéreuse à la plus onéreuse. Si une stratégie est plus chère et moins efficace que la précédente, elle est exclue de la frontière d'efficacité : on parle de **dominance stricte**. Les stratégies restantes constituent la frontière d'efficacité et chaque point représente un traitement. La Figure 12 présente un exemple de frontière d'efficacité.

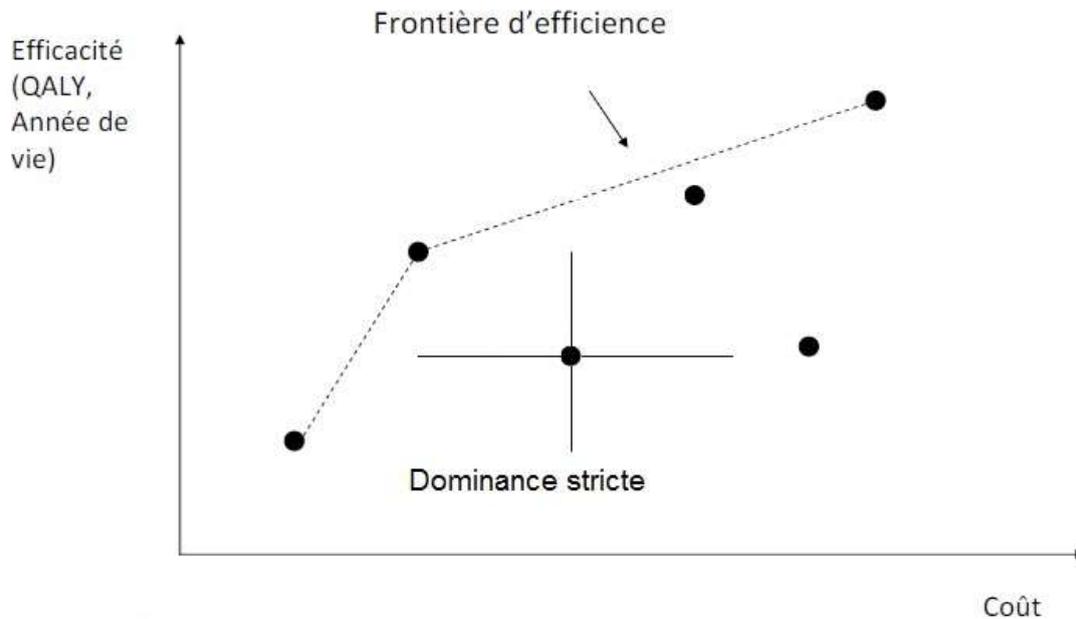


Figure 12 : Exemple de frontière d'efficacité²

La frontière d'efficacité est composée des traitements qui présentent une efficacité croissante compte-tenu de coûts croissants.

Les stratégies situées sur la frontière se disposent ensuite au sein d'un quadrant coût-efficacité présenté par la Figure 13. La présentation des résultats par le quadrant coût-efficacité fait appel à une notion de seuil et de disposition à payer. A l'issue de la sélection des stratégies au travers de la frontière d'efficacité, les stratégies résiduelles se situent dans le quadrant nord-est, c'est-à-dire celle où les stratégies sont plus chères et plus efficaces. La question qui se pose est donc de savoir « combien la société est-elle prête à payer pour gagner une année de vie supplémentaire ? ».

² Aspects médico-économiques de l'éradication des maladies infectieuses : hépatite C ; S. DEUFFIC-BURBAN

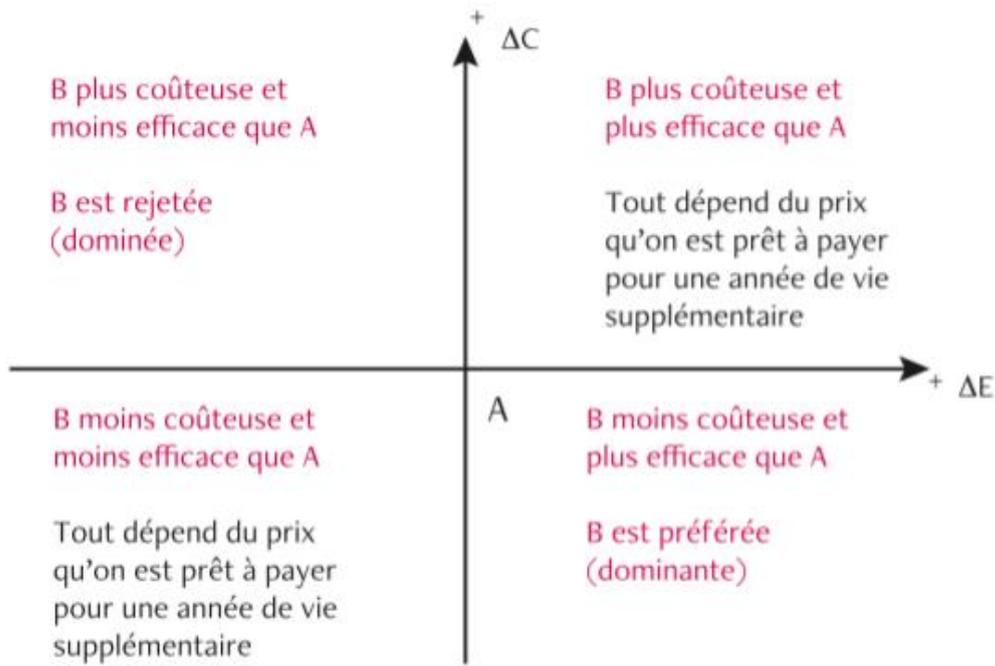


Figure 13 : Quadrant coût-efficacité⁶⁷

Cependant, l'incertitude associée aux paramètres introduits dans l'EME nécessite de mesurer l'incertitude associée aux résultats du modèle. Pour cela, on utilise la technique de rééchantillonnage par *bootstrap* avec création de 1 000 à 10 000 répliques de l'échantillon. Pour chaque réplique, le RDCR est recalculé. Un nuage de points est obtenu, dans lequel chaque point correspond à une réplique. La Figure 14 est un exemple de nuage de points, issu d'un avis d'efficacité publié. Dans ce cas, la stratégie étudiée a 100% de ses répliques dans le cadran nord-est.

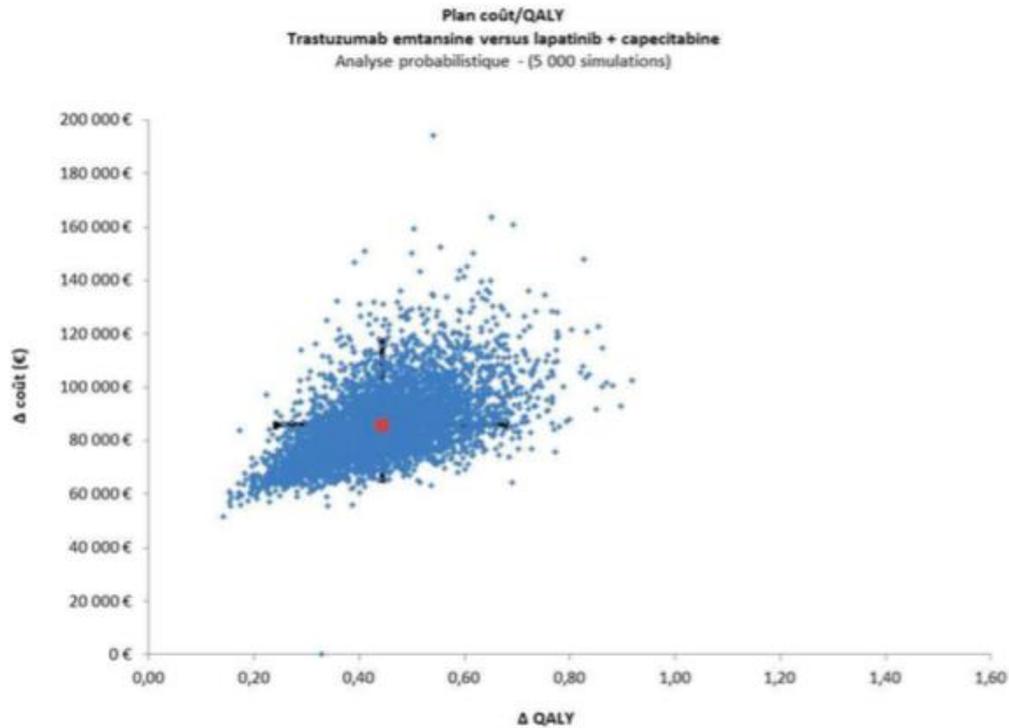


Figure 14 : Plan coût-efficacité de Kadcyła®³

La courbe d'acceptabilité est la dernière représentation des résultats. Elle présente la probabilité qu'une stratégie soit efficace à différents seuils de disposition à payer. La courbe d'acceptabilité multi-options permet d'exprimer l'efficacité tout en tenant compte de l'incertitude. L'objectif est d'estimer la probabilité qu'une stratégie soit efficace à un seuil économique donné. Pour cela, les données obtenues par *bootstrap* sont utilisées. En effet, à chaque seuil, la probabilité qu'une stratégie soit la plus efficace est estimée parmi les simulations. La Figure 15 présente un exemple de courbe d'acceptabilité. Dans ce cas, pour avoir 90% de chance que la stratégie soit efficace, il faut que le décideur soit prêt à payer 270 000€ pour gagner une année de vie en parfait état de santé.

³ Avis d'efficacité HAS-Kadcyła®

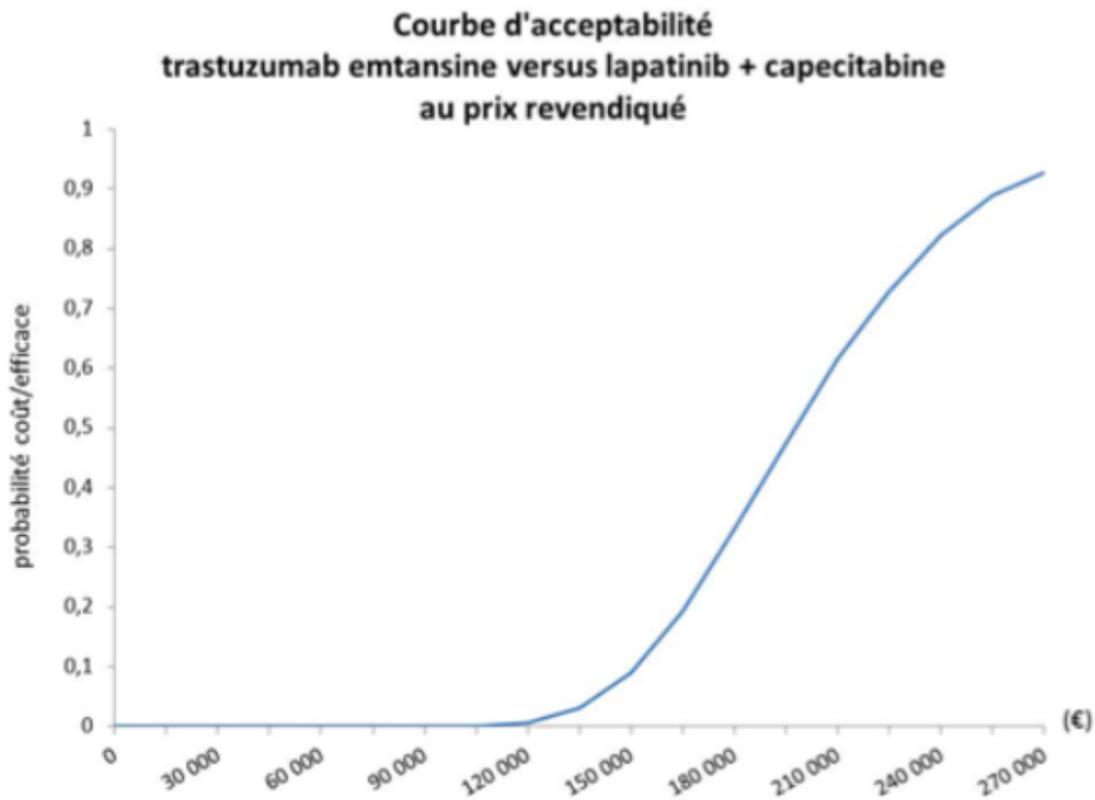


Figure 15 : Courbe d'acceptabilité de Kadcyła®⁴

L'efficacité d'une stratégie est évaluée à un temps donné, avec une perspective choisie, dans un pays précis.

b) Etat des lieux des EME disponibles dans le mélanome métastatique

Différentes études se sont intéressées à l'efficacité du MM. Le Tableau 9 synthétise les différentes analyses d'efficacité publiées.

Comme présenté précédemment, l'EME fait souvent appel aux techniques de modélisation permettant de synthétiser des informations de nature différente provenant de sources variées. Afin de réaliser un état des lieux des différentes études, il est donc important d'identifier chacune des sources, ainsi que de préciser le contexte dans lequel l'analyse a été réalisée.

⁴ Avis d'efficacité HAS-Kadcyła®

Tableau 9 : Synthèse des études de l'efficacité des traitements du MM

Auteurs	Pays	Source données d'efficacité	Source de données des utilités pré-progression	Source de données des utilités post-progression	Prise en compte de la 2 ^{ème} ligne de traitement	Traitements
Kohn et al ⁶⁹	US	Phase III	Phase III ⁷⁰	Avant l'arrivée des innovations ⁶²	OUI	1 ^{ère} ligne : Anti-PD1 2 ^{ème} ligne : Ipilimumab
Limite : La prise en compte de la 2ème ligne repose sur des données non observées Résultat : La stratégie anti-PD1 suivie d'ipilimumab est la plus efficace						
Curl et al ⁷¹	US	Phase III	Avant l'arrivée des innovations ⁶²	Avant l'arrivée des innovations ⁶²	OUI	1 ^{ère} ligne : Dacarbazine Vémurafénib 2 ^{ème} ligne Ipilimumab
Limite : La prise en compte de la 2ème ligne repose sur des données non observées Résultat : Le vémurafénib seul ou suivi de l'ipilimumab n'est pas une stratégie efficace						
Shih et al ⁷²	US	Phase III	Avant l'arrivée des innovations ⁶²	Avant l'arrivée des innovations ⁶²	NON	1 ^{ère} ligne : Dacarbazine Vémurafénib Dabrafénib
Résultats : A un seuil de 100 000\$/QALY les thérapies ciblées ne sont pas efficaces par rapport à la dacarbazine. Le dabrafénib est efficace à un seuil >150 000\$/QALY						
Delea et al ⁷³	Canada	Phase III	Phase III	Calcul à partir de l'utilité en pré-progression	NON	1 ^{ère} ligne : Dacarbazine Vémurafénib Dabrafénib
Résultat : Le dabrafénib est efficace à un seuil 200 000 CA\$/QALY						
Meng et al ⁷⁴	UK	Phase III	Phase III	Calcul à partir de la méthodologie <i>time to death</i> ⁷⁰	NON	1 ^{ère} ligne : Dacarbazine Ipilimumab Nivolumab
Résultat : Le nivolumab est efficace aux UK						
Pike et al ⁷⁵	Norvège	Phase III	Phase III	Phase III	NON	Totalité des innovations thérapeutiques
Limites : L'utilité utilisée en post-progression provient d'un avis pour les autorités norvégiennes d'une seule immunothérapie Résultat : Aucune des stratégies n'est efficace au seuil norvégien de 55 850€/QALY						
Oh et al ⁷⁶	US	Phase III	Avant l'arrivée des innovations ⁶²	Avant l'arrivée des innovations ⁶²	NON	1 ^{ère} ligne : Nivolumab + Ipilimumab Nivolumab Ipilimumab
Résultat : Ipilimumab + Nivolumab n'est pas efficace par rapport à Nivolumab						
Matter-Walstra et al ⁷⁷	Suisse	Phase III	Avant l'arrivée des innovations ⁶²	Avant l'arrivée des innovations ⁶²	NON	1 ^{ère} ligne : Dabrafénib + Tramétinib
Résultat : Dabrafénib + Tramétinib n'est pas une stratégie efficace par rapport au vémurafénib seul						
Miguel et al ⁷⁸	Portugal	Phase III	Phase III	Calcul à partir de la méthodologie <i>time to death</i> ⁷⁰	NON	1 ^{ère} ligne : Pembrolizumab

						Ipilimumab
Résultat : Le pembrolizumab est efficient au Portugal						
Wang et al ⁷⁹	US	Phase III	Phase III	Phase III	NON	1 ^{ère} ligne : Pembrolizumab Ipilimumab
Résultat : Le pembrolizumab est efficient aux US						
Barzey et al ⁸⁰	US	Phase III ⁸¹	Avant l'arrivée des innovations ⁶²	Avant l'arrivée des innovations ⁶²	OUI	1 ^{ère} ligne : Ipilimumab Chimiothérapies 2 ^{ème} ligne : Chimiothérapies
Limite : Analyse uniquement de l'ipilimumab en 2ème ligne						
Résultat : La stratégie ipilimumab est efficiente aux US						
Bohensky et al ⁸²	Australie	Phase III	Phase III	Avant l'arrivée des innovations ⁶²	NON	1 ^{ère} ligne : Nivolumab Ipilimumab
Résultat : La stratégie nivolumab est efficiente par rapport à l'ipilimumab						

Ces études ont évalué l'efficacité des différents traitements du MM à partir des données d'efficacité et d'utilité des essais de phase III. Dans la majorité des cas, les immunothérapies sont efficaces alors que les thérapies ciblées le sont rarement.

En France, aucune EME n'a été publiée sur ce sujet. Cependant, l'efficacité de chaque stratégie a été évaluée par la HAS dans le cadre des avis d'efficacité, à partir des données des essais cliniques⁸³⁻⁸⁷. Dans le contexte français, en l'absence de seuil, il est difficile de conclure à l'efficacité des différents traitements. Le Tableau 10 réunit les RDCR issus des avis d'efficacité de la HAS.

Tableau 10 : Synthèse des résultats des avis d'efficacité de la HAS

Avis l'efficacité	RDCR (€/QALY)
Yervoy® (Ipilimumab)⁸³	149 462 VS Chimiothérapie
Keytruda® (Pembrolizumab)⁸⁵	89 818 VS Ipilimumab
Opdivo® (Nivolumab)⁸⁴	103 970 VS fotémustine
Mekinist® (Dabrafenib+Trametinib)⁸⁶	1 437 359 VS Ipilimumab+Nivolumab
Cotellic® (Vemurafenib+Cobimetinib)⁸⁷	Traitement non présent sur la frontière d'efficacité

Toutefois, l'efficacité des stratégies a été évaluée sur une population sélectionnée, qui n'est pas nécessairement représentative des conditions de prise en charge réelles⁵⁹. De plus, l'évaluation était limitée à une seule ligne de traitement, ce qui n'est plus représentatif de la prise en charge actuelle.

Il est aujourd'hui important de réévaluer l'efficacité à partir de **données observationnelles**.

Cette analyse de l'efficacité en vie réelle soulève de nombreux défis méthodologiques.

La première difficulté est constituée par le recueil et l'analyse de l'efficacité, des coûts et de l'utilité en vie réelle. Ces différents défis méthodologiques ont été présentés précédemment.

La seconde difficulté est liée à l'approche comparative de **l'efficacité**.

Les EME sont par essence même comparatives. Aussi, avant de réaliser une EME, il faut s'assurer que les deux populations soient comparables. En effet, si les 2 groupes de patients présentent des caractéristiques initiales différentes, il est difficile de savoir si le résultat est lié à l'effet traitement ou à l'effet des caractéristiques initiales du patient. Afin de s'affranchir de ce biais, le *gold standard* est l'essai clinique randomisé.

Dans le contexte observationnel, les patients ne sont pas randomisés et ne sont *à priori* pas comparables. Il est nécessaire d'utiliser une méthodologie adaptée pour avoir des patients aux caractéristiques initiales comparables et pouvoir comparer les différents traitements. En épidémiologie, de nombreuses méthodes

d'ajustement ont été développées. Le score de propension⁸⁸ permet d'estimer l'effet d'un traitement, dans le cadre d'une étude non-randomisée, en tenant compte des caractéristiques initiales des patients (qui sont le plus souvent liées à l'indication des traitements à comparer). C'est une valeur quantitative qui désigne la probabilité de recevoir un traitement sachant les caractéristiques observables du patient. Plusieurs méthodes existent pour intégrer le score de propension : appariement, stratification, ajustement et la pondération inverse sur le score de propension (IPTW), dans laquelle chaque patient reçoit une pondération inverse de sa probabilité d'avoir reçu son traitement.

Si ces différentes techniques ont été utilisées lors de la comparaison de 2 traitements, dans le cas du MM, on souhaite comparer **8** stratégies thérapeutiques. La présence de ces **multiples traitements** nécessite l'utilisation d'une modélisation complexe afin de rendre comparable les 8 groupes de patients tout en tenant compte des difficultés méthodologiques liées à l'analyse de l'efficacité, des coûts et de la QdV.

Après avoir expliqué le besoin de données observationnelles dans le MM, afin d'évaluer l'efficacité, le coût, la QdV et l'efficience des innovations thérapeutiques, il est important de présenter les données sur lesquelles nous avons travaillé, issues de la plus grande cohorte française de patients atteints de mélanome avancé, à savoir la cohorte **MelBase**.

C. La cohorte MelBase

A l'initiative du Groupe de Cancérologie Cutanée et grâce au soutien de l'INCa et de divers partenaires industriels, la base clinico-biologique nationale MelBase a été créée en 2012, avec comme gestionnaire et promoteur le Département de la Recherche Clinique et du Développement de l'assistance publique des hôpitaux de Paris (AP-HP).

MelBase est coordonnée par le professeur Lebbé. Plusieurs équipes spécialisées co-coordonnent la cohorte. La partie médico-économique est encadrée par Isabelle Borget à Gustave Roussy.

Un dossier technico-réglementaire a été constitué et validé par les autorités sanitaires (avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP Ile-de-France XI, n°12027, 2012), du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) et de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL, N°912442). MelBase est enregistrée au sein de la base des essais cliniques *via* le numéro NCT02828202. Les consentements éclairés et signés de tous les patients sont recueillis.

MelBase est une cohorte de patients atteints de mélanome de stade III non résecable ou stade IV, issus de 29 centres français, qui comprend un recueil **prospectif** de données **cliniques, biologiques, économiques** et de **qualité de vie** par patient. Les centres participants sont des hôpitaux publics auxquels est associé un centre de ressources biologiques. Les données sont collectées de façon anonyme dans un CRF électronique, incluant des données cliniques concernant le mélanome initial, les différentes interventions chirurgicales et thérapeutiques, l'évaluation de la réponse au traitement, la tolérance au traitement, l'impact sur la qualité de vie, et des données biologiques constituant une tumorothèque (mélanome initial, échantillon d'ADN, ARN, plasma)

Les inclusions ont débuté en **mars 2013** et se poursuivent encore aujourd'hui. Les critères d'inclusion sont :

- patients présentant un mélanome métastatique confirmé histologiquement ;
- mélanome primitif inopérable ou stade III inopérable ou stade IV ;
- n'ayant pas encore reçu de traitement systémique pour les stades III inopérables ou stade IV en dehors d'un traitement adjuvant ;
- fragment de matériel tumoral métastatique récupérable par le centre de recherche biologique (CRB) (critère optionnel) ;
- si mélanome primitif, bloc récupérable par le CRB du centre ;
- âge supérieur à 18 ans ;
- consentement éclairé signé ;

Les critères de non inclusion sont :

- refus du patient ;
- mélanome de la choroïde ;

- mélanome au stade I, II ou III opérables ;
- patients sous tutelle et sous curatelle ;

L'objectif principal est d'adosser une base de données comprenant le suivi clinique-biologico-radiologique de ces patients à une tumorothèque virtuelle. Les objectifs secondaires sont la réalisation :

- d'analyses descriptives épidémiologiques et des études de corrélation, des données cliniques, biologiques et socio-économiques des patients atteints de mélanome avancé en France ;
- de valider et d'identifier de nouveaux facteurs pronostiques cliniques et biologiques du mélanome métastatique ;
- d'évaluer le bénéfice risque et l'impact sur la **qualité de vie** des traitements autorisés et en cours de validation du mélanome métastatique et de définir des biomarqueurs prédictifs (génétique tumorale, génétique constitutionnelle notamment pharmacogénétique, cascades signalétiques, marqueurs immunologiques) de la réponse et de toxicité à ces traitements ;
- d'estimer le **coût de prise en charge des patients présentant un mélanome métastatique**, bénéficiant des traitements validés ou en cours de validation, du point de vue du système de santé. Des modélisations pourront être réalisées en utilisant les données issues de la base clinico-biologique, afin d'estimer les **ratios coût-efficacité** des traitements chez l'ensemble des patients traités ou sur des sous-populations de patients sélectionnés selon des critères cliniques ou biologiques (biomarqueurs), afin d'identifier la population pour laquelle le traitement sera le plus adapté du point de vue coût-efficacité.

D. Objectif

Mon travail de thèse se concentre sur la partie médico-économique des objectifs présentés précédemment. L'objectif de ce travail de thèse est de réévaluer, en vie réelle, en France, à partir de la cohorte MelBase :

- Le coût global de la prise en charge du mélanome métastatique du diagnostic du stade avancé au décès,
- La qualité de vie des patients atteints de mélanome métastatique du diagnostic du stade avancé au décès,
- L'efficacité des différentes séquences de traitement indiquées dans le mélanome métastatique.

Cependant, ces trois analyses soulèvent des questions méthodologiques liées à l'utilisation de données collectées en vie réelle. L'objectif secondaire de ce travail est ainsi une réflexion méthodologique sur l'adaptation des méthodologies existantes (principalement sur les données comparatives issues des essais cliniques) utilisées en évaluation médico-économique afin de proposer une méthodologie adaptée aux études médico-économiques réalisées à partir d'une cohorte.

Chapitre 2. Réévaluation de la survie et du coût du mélanome métastatique : estimation à partir de la cohorte MelBase

A. Introduction

Comme nous l'avons décrit auparavant, la prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique (MM) a considérablement évolué ces 8 dernières années. Avant 2011, elle reposait essentiellement sur des traitements dits « palliatifs » incluant des thérapies cytotoxiques telles que la dacarbazine et la fotémusine ou encore les interférons pour lesquels la médiane de survie globale (SG) des patients ne dépassait pas 8 mois^{29, 89-91}. Depuis 2011, l'arrivée séquentielle de huit molécules a grandement amélioré la prise en charge des patients : les premiers traitements anti-CTLA-4 (ipilimumab) et anti-BRAF (vémurafénib, dabrafenib) ont permis d'augmenter la médiane de la SG à 12 mois⁹²⁻⁹⁴. L'arrivée des associations d'anti-MEK et d'anti-BRAF (dabrafenib-trametinib, vemurafenib-cobimetinib) a encore augmenté la médiane de la SG à environ 23 mois²³, et la médiane de la SG n'a à ce jour pas été atteinte lors des essais cliniques pour les anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab)^{27, 28, 95}. Face à ce bénéfice clinique important, ces médicaments ont obtenu des prix élevés, jusqu'à 1 000 fois supérieurs aux traitements cytotoxiques existants. Il se pose donc la question de leur impact économique pour la société. Différentes études se sont intéressées au coût du MM à partir de données issues de bases médico-administratives ou de cohortes, au sein de différents pays^{32, 40-42, 44, 45, 96, 97}. Ce coût a d'abord été estimé, sur différents horizons temporels, à 1 634 €/patient en France⁴⁰, 3 456 €/patient en Italie⁴¹, 10 269 €/patient aux Etats-Unis⁴² ou 20 578 €/patient au Canada³² avant l'arrivée des nouveaux traitements, puis estimé à 81 484 €/patient aux Pays-Bas³⁷ et 107 000 €/patient en France⁴⁴ après l'arrivée de l'ipilimumab. Une seule étude, réalisée dans le contexte australien entre 2012 et 2014, a estimé un coût de 112 322 €/patient⁴⁵ pour l'ensemble des nouveaux médicaments. Cependant, ce coût se limitait aux trois premières années de traitement.

Il est donc nécessaire de réévaluer, le coût de la prise en charge du MM, en vie réelle, en France, en raison de la disponibilité récente de ces nouveaux médicaments. Par ailleurs, l'estimation du coût à partir de données observationnelles soulève différentes problématiques méthodologiques.

Il est important de préciser que les coûts sont recueillis sur une période de temps prédéfinie. La HAS recommande un horizon temporel *lifetime*, ce qui signifie que les données de coût doivent être collectées tout au long de la vie du patient à partir du diagnostic de la maladie. Cependant, si le coût est total et définitif pour les patients décédés il est sous-estimé et **censuré** pour les patients vivants. Il est donc important d'extrapoler la survie et les coûts afin d'obtenir un coût total et définitif pour tous les patients. Il existe différentes méthodes d'extrapolation des coûts censurés : les méthodes tenant compte des coûts censurés jusqu'à la date du dernier suivi du patient (méthodes non-paramétriques) et les méthodes tenant compte des coûts censurés au-delà de la date du dernier suivi (méthodes paramétriques).

- **Méthodes non-paramétriques**

Lin et al⁹⁸. ont proposé une méthode par intervalle pour analyser les données de coûts censurés. Premièrement, la période de suivi est divisée en intervalles de temps. Puis, la probabilité que les participants soient vivants au début de chaque intervalle est calculée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier (KM). Troisièmement, la moyenne du coût observé par patient par intervalle de temps est calculée. Ces coûts moyens par intervalle sont pondérés par la probabilité de survie dans leur intervalle. Enfin, les coûts pondérés par intervalle sont additionnés afin de calculer le coût moyen total par patient.

Bang et Tsiatis⁹⁹ ont proposé une variante de la méthode précédente. Le temps de suivi est toujours divisé en intervalles mais, pour chaque intervalle, la probabilité que l'évènement soit observé (donc de ne pas être censuré) est calculée grâce à la méthode de KM inversé. Enfin, de la même manière, les coûts observés sont pondérés par l'inverse de la probabilité de présenter l'évènement dans l'intervalle. Les coûts ainsi pondérés sont additionnés puis divisés par le nombre de patients pour obtenir un coût moyen total par patient estimé en présence de censure.

La méthode de régression développée par Carides et al.¹⁰⁰ se fonde sur l'hypothèse que les coûts totaux des patients sont liés au temps de survie. Tout d'abord, il est réalisé un modèle de régression dans lequel le coût total par patient est expliqué par le délai de l'inclusion jusqu'au décès. Ensuite, la durée de suivi est divisée en intervalles, les coûts prédits pour chaque intervalle sont déterminés par un modèle de régression à partir des coûts cumulés par patient. Comme pour les méthodes précédentes, les coûts par intervalle ainsi obtenus sont multipliés par la probabilité de survie issue de la courbe de KM pour chaque intervalle de temps correspondant. Enfin, le coût total est obtenu par addition des coûts pondérés de chaque intervalle.

Un nouveau modèle a été proposé par Lin et al¹⁰¹. Permettant de prédire les coûts en fonction des caractéristiques cliniques des patients. La pondération est effectuée par l'inverse de la probabilité d'être observé (méthode de Kaplan-Meier inversé) dans l'intervalle. Le modèle est appliqué à tous les patients afin d'obtenir un coût prédit par patient permettant de calculer un coût moyen.

Toutes ces différentes méthodes permettent d'extrapoler les coûts jusqu'à la date de dernière nouvelle du patient ayant le plus long suivi ($=\text{suivi}_{\max}$). En limitant l'extrapolation au suivi_{\max} , on limite l'incertitude portant sur la consommation de soins au-delà de cette période. Cependant, les auteurs recommandent de ne pas utiliser ces méthodes en présence d'un taux de censure important ($>45\%$ de patients censurés)¹⁰². Or, dans la cohorte MelBase et dans le cadre de ce travail, 53% des patients sont censurés à la date de point. De plus, afin d'estimer un coût total et définitif pour tous les patients et d'obtenir un horizon *lifetime*, il est nécessaire d'extrapoler au-delà du suivi maximal.

- **Méthodes paramétriques**

Le 2^{ème} type de méthodologie d'extrapolation repose sur des techniques de modélisation qui sont utilisées dans la plupart des analyses coût-efficacité en oncologie.

La première de ces méthodes est l'analyse de survie partitionnée. Les différentes courbes de KM (en

oncologie, essentiellement les courbes de survie globale et de survie sans progression ou de survie sans rechute) sont extrapolées en utilisant des distributions paramétriques jusqu'à l'horizon temporel souhaité. Ce modèle permet d'estimer à chaque temps la proportion de patients présents dans chaque état. Par la suite, le temps moyen passé dans chaque état est calculé grâce à la méthode de l'AUC (*Area Under the Curve*). La méthode de l'AUC calcule l'aire sous les courbes de survie extrapolées. La région sous la courbe est divisée en différents intervalles de temps (respectant le cycle choisi), puis, à l'aide de la méthode des trapèzes, les temps moyen passés dans chaque état sont estimés.

L'analyse est réalisée sur l'ensemble de la population sans ajustement sur les différents facteurs de risque des patients avec des probabilités de transition entre les états constantes au cours du temps (puisque les modèles de Markov respectent l'hypothèse d'absence de mémoire).

Enfin, les modèles de Markov présentés dans le chapitre 1 de cette thèse, permettent également d'extrapoler les coûts de manière paramétrique.

Ainsi, si ces 2 techniques permettent une extrapolation au-delà du suivi_{max}, elles présentent l'inconvénient d'analyser la cohorte dans sa globalité, sans prendre en compte le risque individuel et la variabilité des réponses au traitement des patients. De plus, ces méthodes ne prennent pas en compte les antécédents des patients et notamment le temps passé dans les états précédents, ce sont des modèles dits « sans mémoire ».

Afin de tenir compte de l'hétérogénéité des patients tant d'un point de vue des réponses aux traitements que de leurs caractéristiques cliniques, il semble intéressant de développer un **modèle individu centré** pour extrapoler les coûts et la survie des patients.

Avec l'arrivée de 8 nouvelles thérapies en 5 ans qui ont obtenu des prix 1 000 fois supérieurs au traitement de référence, il était important de réaliser une étude de coût sur le mélanome métastatique afin de comprendre les différentes dépenses induites par cette pathologie.

L'objectif de ce travail était d'estimer la survie et le coût moyen de la prise en charge d'un patient atteint de MM en pratique clinique courante depuis l'arrivée des immunothérapies et des thérapies ciblées, de leur diagnostic au stade métastatique et pendant 5 ans.

L'objectif secondaire de ce travail était une réflexion méthodologique concernant l'extrapolation de données observationnelles. Ce travail a été réalisé en utilisant les données individuelles de patients collectées prospectivement à partir de la cohorte MelBase.

B. Méthodologie

1 Population d'analyse

Dans le cadre de cette étude, les données des patients inclus dans MelBase entre mars 2013 et le 31 décembre 2017 ont été utilisées. Au cours de cette période, 1 071 patients ont été inclus dont 116 ont été exclus (17 patients ne remplissaient pas les critères d'éligibilité de MelBase, 79 patients n'avaient pas un suivi minimum de 6 mois et 20 patients n'avaient pas reçu de traitements systémiques (les patients atteints de mélanome oligométastatique recevant seulement un traitement locorégional n'ont pas été inclus)). Finalement, la population d'analyse porte sur 955 patients. Dans le cadre de ce travail, la date de point pour l'analyse de la survie a été fixée au 31/07/2017.

2 Collecte des ressources consommées

Les ressources consommées par les patients sont collectées prospectivement dans MelBase, **du diagnostic du mélanome au stade avancé jusqu'au décès du patient**. Les postes de ressources consommées collectées dans Melbase concernent les différents traitements reçus (Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Dabrafenib, Vemurafenib, Cobimetinib, Trametinib, Dacarbazine, Fotemustine, Temozolomide), les hospitalisations survenues au cours de la pathologie incluant les hospitalisations pour chimiothérapies, chirurgies et toxicités, les séances de radiothérapies, les examens biologiques et radiologiques ainsi que les consultations (incluant la consultation d'initiation de traitement). Il a été choisi une **perspective Assurance Maladie**. Afin de valoriser les coûts, différentes informations sont recueillies au sein de MelBase :

- traitement : durée de traitement, posologie ;
- examens biologiques : type des analyses biologiques ;
- examens radiologiques : type d'examen et localisation ;
- séance de radiothérapie : nombre de séances, dose reçue ;
- consultations : date de consultation ;
- hospitalisations : données PMSI récupérées auprès de chaque centre participant. L'intégralité des hospitalisations réalisées dans chaque centre pour chaque patient à partir de son inclusion dans MelBase, ainsi que les Groupe Homogène de Séjours (GHS) et les recettes associées ont été transmises.

3 Valorisation des ressources consommées

a) Traitements

Le coût des traitements est calculé par milligramme (mg) de produit administré. Les tarifs utilisés sont les prix TTC en euro, selon les tarifs nationaux publiés au Journal Officiel.

i. Immunothérapies

Pour les patients qui ne sont pas inclus dans un essai clinique, le coût de chaque injection est obtenu en

multipliant la dose reçue à chaque injection (collectée dans MelBase) par le tarif au mg de la molécule administrée.

Le coût de traitement par molécule est obtenu en sommant le coût de chaque injection.

Pour les patients ayant reçu une immunothérapie dans le cadre d'un essai clinique, la dose administrée correspondait à celle prévue par le protocole, en fonction du poids du patient. Dans le cas où la durée de traitement n'était pas renseignée, nous avons considéré que le nombre d'injections reçues par le patient est de 3 pour l'ipilimumab (3 étant le nombre moyen d'injections reçues par les patients, tel qu'observé dans la cohorte MelBase). Pour le Nivolumab et le Pembrolizumab, le nombre d'injections a été calculé en divisant la durée du suivi du patient dans l'essai par la fréquence d'administration (1 injection toutes les 3 semaines pour le Pembrolizumab et toutes les 2 semaines pour le Nivolumab). Le coût du traitement par immunothérapie est obtenu selon la même méthodologie que pour les patients qui ne sont pas inclus dans un essai.

ii. Thérapies ciblées (TC) et témozolomide

Afin d'obtenir le coût de traitement par TC, le tarif par mg (propre à chaque molécule) a été multiplié par la dose journalière reçue puis par la durée totale de traitement.

Durée totale de traitement par TC = (date d'arrêt – date d'administration) – durée d'arrêts temporaires

Pour les patients inclus dans un essai, c'est la date de début de l'essai qui correspond à la date d'administration du traitement.

iii. Chimiothérapie

Le coût de chaque injection est le coût du groupe homogène de malades (GHM) 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances ».

b) Administration des traitements

Aucun coût d'administration n'est pris en compte pour les thérapies ciblées ainsi que le témozolomide, ces traitements étant administrés par voie orale.

Pour tous les traitements administrés par voie intraveineuse (Chimiothérapie, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab) le tarif du GHM 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances » a été utilisé.

Il est important de noter que le financement des médicaments administrés au cours d'un séjour hospitalier est assuré selon plusieurs modalités. Dans le cas général, le financement est assuré par le tarif des Groupe homogène de séjours (GHS). En France, il est prévu un dispositif⁵ permettant de garantir le financement des produits innovants et particulièrement onéreux. Ces spécialités sont inscrites sur la liste dite « **liste en sus** », elles sont dans ce cas-là financées en plus du GHS.

Dans le cadre de ce travail et au moment de l'analyse, les 3 immunothérapies étaient inscrites sur la liste en sus, le coût d'administration a donc été ajouté au coût de traitement. Concernant les différentes chimiothérapies, le coût du traitement est compris dans le coût d'administration du traitement.

⁵ Article L.162-22-7 du Code de la sécurité sociale

c) Hospitalisation

Avec une perspective Assurance Maladie, les coûts hospitaliers ont été valorisés selon les recettes associées aux séjours hospitaliers. La recette est calculée selon la tarification en vigueur du GHS (incluant les dépenses directement affectées au malade, les dépenses d'actes médico-techniques, les dépenses dans les différentes unités cliniques fréquentées, de restauration, de blanchisserie, de logistique et d'administration, et les dépenses de structure) ainsi que le passage en réanimation ou en soins intensifs et la durée du séjour.

d) Consultations médicales

Les consultations ont été valorisées selon les tarifs de la Nomenclature Générale des Actes Professionnels. Chaque visite a été valorisée selon le tarif d'une consultation.

La consultation d'instauration des traitements a été valorisée selon l'avis d'efficacité de Mekinist®⁸⁶. Le coût est de 1 014€ pour l'association dabrafenib-trametinib, 254€ pour le vemurafenib, 320€ pour le dabrafenib, 17,01€ pour le nivolumab, 35,1€ pour l'association nivolumab-ipilimumab, 711,51€ pour l'association cobimetinib-vemurafenib et 35,1€ pour le pembrolizumab.

e) Examens radiologiques et biologiques

Les examens radiologiques et biologiques ont été valorisés à partir des tarifs de la Classification Commune des Actes Médicaux.

f) Séances de radiothérapie

La valorisation a été réalisée à partir des GHS en vigueur en fonction du type de séance de radiothérapie (Conventionnelle 2D et conventionnelle 3D). Les GHS de préparation et d'irradiation ont été inclus.

Les coûts sont exprimés en Euros 2017.

Le Tableau 11 présente les différents tarifs associés aux postes de coût. Avec un horizon temporel de 5 ans, les coûts sont actualisés à un taux de 4%³¹.

Tableau 11 : Valorisation des ressources consommées

Ressources consommées	Valorisation (€)
Traitement	
Ipilimumab (prix/mg)	58,61
Nivolumab (prix/mg)	11,7
Pembrolizumab (prix/mg)	32,3
Dabrafénib (prix/mg)	0,64
Vémurafénib (prix/mg)	0,12
Cobimétinib (prix/mg)	60
Tramétinib (prix/mg)	94
Temozolomide (prix/mg)	0,86
Dacarbazine (GHM : 28Z07Z)	403,53
Fotemustine (GHM : 28Z07Z)	403,53
Administration traitement (GHM : 28Z07Z)	403,53
Consultations médicales	25
Examens radiologiques	
Echographie abdominale	56,7
Echographie de l'aire ganglionnaire de drainage	3,8
Echographie partie molle	37,8
Scanner cérébral	25,27
Scanner TAP	63,175
Scanner corps entier	75,81
Scanner TEP	89,54
IRM cérébral	69
IRM corps entier	110
IRM hépatique	69
Scintigraphie osseuse	389,78
Examens biologiques	
Albumine	7,56
Créatinine	7,56
Lactate deshydrogenase (LDH)	7,56
Hémogramme	13,5
Plaquettes	9,72
Bilirubine	7,83
Transaminases	8,37
Phosphatase alcaline osseuse	29,97
Corticotropine (ACTH)	32,67
Cortisol	20,52
F.S.H.	19,17
Testosterone (homme)	19,44
Testosterone (femme)	24,57
T4	14,58
T4 + TSH	21,33
T3 + T4 + TSH	25,38
T3 + T4	21,33
LH	19,17
CD4	27,27
Glucose	7,02
Séance de radiothérapie	
Séance de préparation (GHM 28Z19Z)	1088
Radiothérapie stéréotaxique avec repositionnement (GHM 28Z23Z)	170
Radiothérapie stéréotaxique sans repositionnement (GHM 28Z24Z)	136
Radiothérapie non stéréotaxique avec repositionnement (GHM 28Z18Z)	443

4. Méthodologie d'extrapolation des coûts

Pour chaque patient, un coût individuel dit « observé », correspondant au coût de prise en charge du diagnostic du stade métastatique jusqu'au décès du patient ou jusqu'à la date de sa dernière visite a été calculé d'après les données de MelBase. Chez les patients décédés, ce coût observé correspond au coût total et définitif de prise en charge alors qu'il est sous-estimé car censuré pour les patients qui sont encore en vie à la date de point. Pour ces patients, une extrapolation des coûts (et de la survie) a été réalisée, à l'aide d'un modèle multi-états (MME) décrivant l'évolution de la maladie chez les patients sur **un horizon temporel de 5 ans**.

5 Courbe de survie

La survie globale a été estimée par la méthode de KM, en considérant la durée entre l'inclusion dans la cohorte MelBase jusqu'à la mort ou jusqu'à date de dernier suivi (date de point = 31/07/17). Afin d'obtenir les probabilités de transition entre chaque état de santé, 3 courbes de KM ont permis d'estimer :

- Le taux de patients qui décèdent directement après la 1^{ère} ligne de traitement au cours du temps ;
- Le taux de patients qui reçoivent une 2^{ème} ligne de traitement au cours du temps ;
- Le taux de patients qui décèdent après au moins 2 lignes de traitement au cours du temps.

6 Développement du modèle

Dans le langage courant, un modèle multi-états est un modèle de Markov. Dans un modèle de Markov « classique », la probabilité de transiter dans un état dépend uniquement de l'état présent, il ne prend pas en compte le temps passé dans l'état ni les antécédents du patient, c'est un modèle dit « sans mémoire ». L'avantage des modèles multi-états, tels que les *state arrival extended (semi-) Markov model*, c'est que le temps passé dans les états est une covariable qui va influencer les probabilités de transiter dans l'état suivant. Le modèle multi-états développé par Putter et al.^{103, 104} est déterminé comme un modèle où la transition $i \rightarrow j$ dépend du temps de l'arrivée dans l'état i . Comme pour les modèles de Markov, le MME permet une description de l'évolution de la maladie en utilisant des états de santé exclusifs et exhaustifs. Cependant, dans le MME, la transition dépend de l'histoire du patient ce qui signifie que la probabilité de transiter à d'autres états peut être influencée par les événements passés ainsi que leur durée (temps continu). La modélisation multi-états repose sur la construction de modèles de régression où chaque transition utilise directement les données individuelles des patients. Le MME permet donc de prendre en compte l'hétérogénéité, tant d'un point de vue des réponses aux traitements que des caractéristiques des patients, contrairement au modèle de Markov qui analyse la cohorte dans sa globalité.

Il a été choisi de développer un modèle à 3 états. Cependant, nous n'avons pas utilisé le modèle à 3 états « classique » en oncologie, comprenant les états « survie sans progression », « post-progression » et « décès ». En effet, les patients atteints de MM sont désormais traités par plusieurs lignes de traitement, et les raisons de changement de ligne ne sont plus uniquement dictées par la progression de la maladie selon

les critères RECIST (response evaluation criteria in solid tumours)¹⁰⁵. Aussi, le développement d'un modèle à 3 états reflétant les différentes lignes de traitement nous a paru plus pertinent, afin de traduire au mieux la prise en charge des patients. Par conséquent, nous avons utilisé un MME avec les états : «1^{ère} ligne de traitement », « Lignes suivantes » et « Décès » (Figure 16). Les patients entrent tous dans l'état « 1^{ère} ligne de traitement » et peuvent passer dans l'état « Lignes suivantes de traitement » ou « Décès ». Les patients qui sont passés dans l'état « Lignes suivantes de traitement » y restent alors jusqu'au décès, qui est un état absorbant.

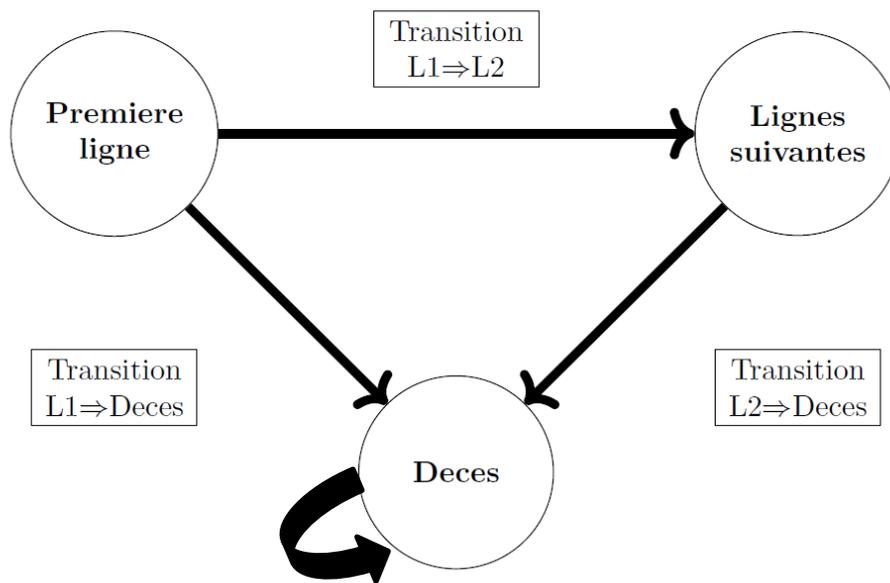


Figure 16 : Modèle Multi-Etats

Dans l'analyse principale, les probabilités de transiter entre les états ont été estimées à partir des données observées de MelBase pendant 6 mois, puis l'extrapolation des courbes de KM a débuté à partir de 6 mois de suivi des patients, correspondant à la période minimale de suivi dans la cohorte. Les probabilités de rester dans les états «1^{ère} ligne de traitement» et «Lignes suivantes de traitement» ont été extraites des courbes de KM correspondantes, estimées à partir des données de MelBase au cours des six premiers mois de suivi. Cinq distributions paramétriques ont été testées (exponentiel, Weibull, Gompertz, Log-logistic et Log-normale). Il a été sélectionné la distribution log-normale sur la base du critère d'Akaike (AIC) et du jugement clinique de l'expert qui a évalué la plausibilité de notre extrapolation de survie, selon la méthode recommandée par le *Decision Support Unit* (DSU) de Latimer¹⁰⁶. Afin de tenir compte de l'effet des facteurs pronostiques, le MME a été stratifié selon 2 groupes pronostiques (pronostic favorable *versus* défavorable, le groupe pronostic défavorable étant défini par la présence de métastases hépatiques ou cérébrales ou un taux de lactate déshydrogénase (LDH) élevé à l'inclusion¹⁰⁷).

L'extrapolation a été réalisée jusqu'à 5 ans après le diagnostic pour l'analyse principale. Nous avons choisi un horizon temporel limité à 5 ans en raison de l'immaturité des données de MelBase et du taux élevé de

censures. Nous avons considéré qu'un horizon plus long introduirait trop d'incertitude. En effet, nous ne disposons d'aucune information concernant la consommation de ressources et de soins au-delà de la période de suivi. En outre, compte tenu du dynamisme de la prise en charge du mélanome métastatique ces dernières années, il nous semblait difficile de prévoir quelles seront les recommandations à plus long terme.

Afin d'évaluer la robustesse de notre modèle, nous avons effectué une analyse de sensibilité en faisant varier le temps pour débiter l'extrapolation après 12 mois de suivi. Nous avons également testé deux scénarios faisant varier l'horizon temporel (10 et 15 ans, comme observé dans d'autres évaluations^{71, 72, 77, 84-86}).

Le MME a été réalisé sous le logiciel R en adaptant le tutoriel de Williams et al.^{108, 109}, les packages `mstate`¹¹⁰ et `parfm`¹¹¹ ont été utilisés. Le calcul du temps passé dans chaque état a été estimé par la méthode de l'AUC de chaque courbe de KM. Un ré-échantillonnage par bootstrap de 1 000 échantillons a été développé pour estimer les intervalles de confiance à 95% (IC_{95%}). Les coûts associés à chaque état ont été obtenus en multipliant le temps passé dans l'état (en mois) par le coût mensuel observé de chaque état.

C. Résultats

1 Caractéristiques de la cohorte

Entre mars 2013 et décembre 2016, 955 patients ayant reçu au moins un traitement systémique et avec un suivi minimum de 6 mois au sein de la cohorte MelBase ont été inclus dans cette étude. L'âge moyen était de 65 ans (range : 20-97 ans), le poids moyen était de 76 kg, 59% des patients étaient des hommes, 42% étaient porteurs d'une mutation BRAF et 55% des patients étaient de mauvais pronostic (définis comme la présence de LDH élevée ou de métastases cérébrales ou hépatiques¹⁰⁷). A la date de point (31/07/2017), le suivi médian est de 11,6 mois (range : 6,0-47,7 mois) et 47% des patients sont décédés. Le Tableau 12 résume les caractéristiques des patients à l'inclusion.

Tableau 12 : Caractéristiques à l'inclusion de la population d'analyse

Caractéristiques	Cohorte MelBase (n = 955), No, (%) ou moyenne (range)
Age: moyenne (range, année)	65 (20–97)
Poids: moyenne (range, en kg)	75,6 (40,0–153,0)
Hommes	568 (59,5%)
Année d'inclusion	
2013	129 (13,5%)
2014	251 (26,3%)
2015	322 (33,7%)
2016	253 (26,5%)
Score ECOG	
0	650 (68,0%)
1	232 (24,3%)
2	58 (6,1%)
3	15 (1,6%)
Stade du MM	
IIIc	107 (11,2%)
IV	825 (86,4%)
Inconnu	23 (2,4%)
Présence d'une mutation BRAF	398 (41,7%)
Groupe pronostique	
Bon	427 (44,7%)
Mauvais	528 (55,3%)
Taux LDH >1ULN	279 (29,2%)
Métastases	
Cérébrale	174 (18,2%)
Hépatique	260 (27,2%)
1^{ère} ligne de traitement	
Chimiothérapies cytotoxiques	79 (8,3%)
Ipilimumab	191 (20,0%)
Ipilimumab + Nivolumab	36 (3,8%)
Anti-PD1	241 (25,2%)
Monothérapie ciblée	200 (20,9%)
Bithérapie ciblée	162 (17,0%)
Essais cliniques	46 (4,8%)
2^{ème} ligne de traitement	
Absence, patient encore en 1 ^{ère} ligne à la date de point	229 (24%)
Absence, patient décédé en 1 ^{ère} ligne	168 (38%)
2 ^{ème} ligne observée :	558 (58,4%)
Chimiothérapies cytotoxiques	76 (13,6%)
Ipilimumab	105 (18,8%)
Ipilimumab + Nivolumab	5 (0,9%)
Anti-PD1	233 (41,8%)
Monothérapie ciblée	45 (8,1%)
Bithérapie ciblée	85 (15,2%)
Essais cliniques	9 (1,6%)

Au cours de la 1^{ère} ligne de traitement, les patients étaient principalement traités par anti-PD1 (25%) ou monothérapie ciblée (21%). La durée médiane du traitement en 1^{ère} ligne était de 5,0 mois et le coût moyen par mois pour les médicaments était de 12 752 €. Au total, 558 patients (58,4%) ont reçu une deuxième ligne de traitement. Les 397 autres patients sont décédés en première ligne (n = 168 patients) ou alors étaient toujours en 1^{ère} ligne à la date de point (n = 229 patients). La deuxième ligne était

principalement constituée d'anti-PD1 (41,8%). La durée médiane des lignes suivantes de traitement était de 7,5 mois. Le coût moyen par mois pour les médicaments des lignes suivantes de traitement était de 6 163 €. Les coûts mensuels observés par catégorie de dépenses sont présentés dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Coût mensuel observé de la prise en charge des patients par poste de dépense

Poste de dépense	Coût moyen observé/mois (€)	
	Première ligne	Deuxième ligne
Traitement	12,752	6,163
Hospitalisation	2,097	1,693
Radiothérapie	267	138
Suivi	248	242

2 Espérance de vie

Le Tableau 14 présente les résultats en termes d'espérance de vie et de coût des patients, obtenu par extrapolation à l'aide du MME. En moyenne, les patients ont une espérance de vie globale de 23,6 mois [IC_{95%}: 21,2; 26,6], dont 10,7 mois [IC_{95%}: 9,7; 12,0] passés en 1^{ère} ligne de traitement et 12,9 mois [IC_{95%}: 11,5; 14,6] passés dans les lignes suivantes de traitement. Sur un horizon temporel de 5 ans, 15,5% [IC_{95%}: 12,5%; 19,0%] des patients sont encore en vie et 2,7% [IC_{95%}: 1,9%; 4,2%] sont toujours en 1^{ère} ligne de traitement (Figure 17).

Tableau 14 : Espérance de vie et coût par patient issus du modèle multi-états à 5 ans

	1 ^{ère} ligne de traitement	Lignes suivantes de traitement	Espérance de vie globale
Temps moyen de vie [IC _{95%}], (mois)	10,7 [9,7;12,0]	12,9 [11,5;14,6]	23,6 [21,2;26,6]
Coûts moyens [IC _{95%}], (€)	163 176 [149 339;184 369]	106 505 [94 857;120 547]	269 682 [244 196;304 916]

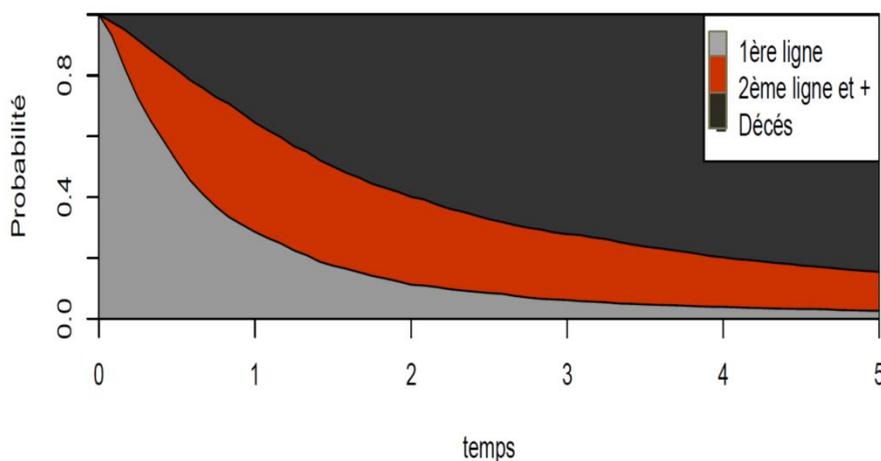


Figure 17 : Probabilité d'être dans chaque état au cours du temps

3 Coût

Le coût moyen de prise en charge du MM à 5 ans a été estimé à 269 682€ [IC_{95%}: 244 196; 304 916] par patient (Tableau 14). Les coûts de traitement constituent le principal poste de ces coûts et représentent 80% du coût total (215 150€), suivis des coûts d'hospitalisation (44 165€, 16%). Les autres catégories représentaient moins de 2% des coûts totaux (Figure 18).

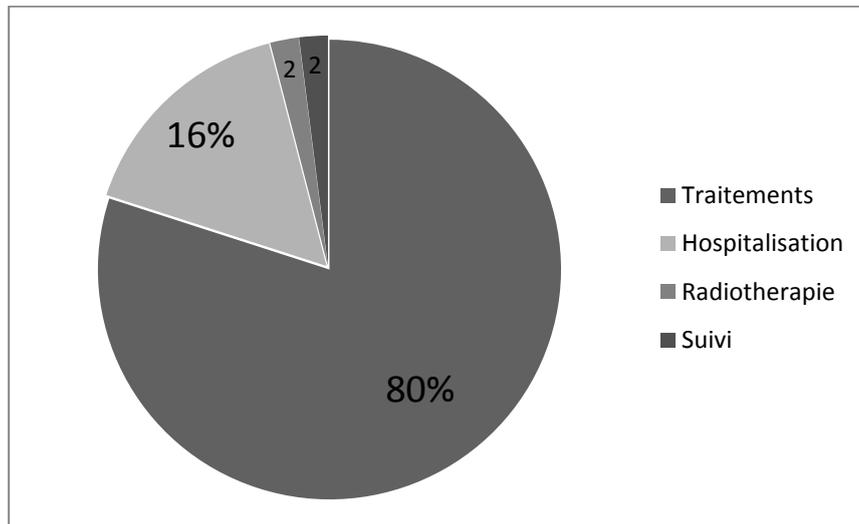


Figure 18 : Répartition des dépenses par poste de coût (%)

Afin de vérifier la stabilité du modèle, plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées.

4 Analyses de sensibilité

Avec un horizon temporel de 10 ans, les patients vivent en moyenne 27,7 [IC_{95%}: 25,2; 34,3] mois pour un coût total de 306 885€ [IC_{95%}: 279 370; 390 400] (tableau A3). À 15 ans, les patients vivent 30,2 [IC_{95%}: 26,4; 35,2] mois pour un coût total de 326 630€ [IC_{95%}: 290 106; 381, 916] (Table A 2).

Lorsque nous avons débuté l'extrapolation à 12 mois, nous avons obtenu des résultats similaires : il a été estimé que les patients vivaient, en moyenne, 23,6 [IC_{95%}: 21,5; 27,0] mois sur un horizon temporel de 5 ans, pour un coût total de 266 186€ [IC_{95%}: 241.894; 304, 458] (Table A 2).

Différents taux d'actualisation ainsi que les différentes distributions paramétriques ont également été testés en analyses de sensibilité (Table A 3, Table A 4) et ont montré des résultats similaires.

D. Discussion

Cette étude présente les caractéristiques, l'espérance de vie globale, les ressources consommées et les coûts des patients atteints d'un MM pendant 5 ans à partir du diagnostic du stade avancé, en France, en 2017 en utilisant des données recueillies en vie réelle sur 955 patients. Ce travail a montré que l'espérance de vie des patients a augmenté de manière significative depuis l'arrivée des thérapies ciblées et des immunothérapies, atteignant aujourd'hui 23,6 [IC_{95%}: 21,2; 26,6] mois en moyenne, en pratique courante. Avec un coût total de 269 682 € [IC_{95%}: 244 196; 304 916] par patient, l'introduction de ces médicaments innovants a également augmenté les coûts de prise en charge du MM, principalement en raison de l'évolution des coûts de traitement, liée à une survie prolongée. Ce résultat soulève la question de la soutenabilité financière pour l'Assurance Maladie.

On peut souligner que les patients inclus dans MelBase diffèrent de ceux qui avaient été inclus dans les essais cliniques, notamment en termes de proportions de patients présentant des métastases cérébrales. En effet, 18% des patients de MelBase présentent des métastases cérébrales alors que moins de 1% des patients inclus dans les essais en présentaient. Cette différence s'explique par le fait que la présence de métastases cérébrales était un critère d'exclusion des essais cliniques. La localisation cérébrale étant fréquente dans le cas du mélanome métastatique, notre cohorte semble donc plus représentative des conditions de vie réelle. Ce dernier point explique pourquoi la survie de notre cohorte (5,2% [IC_{95%}: 4,6%; 7,7%] à 10 ans) est inférieure à celle observée dans les essais cliniques à long terme (SG à 10 ans pour l'ipilimumab = 22% [IC_{95%}: 20%, 24%]⁹²). Cependant, la survie à 10 ans des patients de pronostic favorable au sein de MelBase est de 16% [IC_{95%}: 12%; 22%] et est donc similaire à la survie rapportée dans les essais (Table A 2). Les caractéristiques initiales des patients de MelBase sont similaires à ceux inclus dans le registre néerlandais DMTR (*Dutch Melanoma Treatment Registry*)³⁷. La représentativité de MelBase est un point qui est à discuter. En effet, MelBase est une cohorte et non un registre et sa représentativité n'a pas été démontrée. Cependant, en 2013 à la demande du Comité économique des Produits de Santé (CEPS), une étude a estimé que les patients inclus dans les 26 hôpitaux de MelBase représentaient 65 % des patients atteints de MM sous traitement systémique, en France. Cette estimation n'a pas été publiée mais a été mentionné au sein de différents avis d'efficacité de la HAS⁸⁴⁻⁸⁷, et n'a pas été mise à jour depuis 2013.

Afin de réellement l'étudier, il sera intéressant de réaliser un appariement au SNDS (Système National des Données de Santé).

Le coût estimé dans ce travail est plus élevé que celui estimé dans les autres cohortes^{32, 40-42, 44, 45}, où le coût de MM variait de 1 634 € à 112 322 € par patient. Certaines de ces études^{32, 40-42} sont obsolètes ayant été réalisées avant l'arrivée des nouvelles thérapies, lorsque les prix des traitements (dacarbazine, fotémustine) étaient inférieurs à ceux d'aujourd'hui. Trois études ont évalué le coût des traitements du MM après l'arrivée des nouvelles thérapies. Elliott et al. ont estimé que le coût du MM était de 112 322€/patient dans le contexte australien⁴⁵; dans le contexte français, Fernandes⁴⁴ et al. ont montré un coût moyen pour

les patients traités par ipilimumab de 107 000 € sur la période 2011-2013 et enfin Joachems et al. ont estimé, au Pays-Bas, un coût moyen pour l'ipilimumab de 81 484€/patient⁴³. Néanmoins, toutes ces études se limitaient à l'estimation des coûts de première ligne de traitement. Le fait de ne pas tenir compte des autres lignes de traitement explique la différence de coûts entre les études précédentes et la nôtre. Grâce aux bénéfices cliniques de ces traitements, la plupart des patients atteints de MM sont aujourd'hui traités par plusieurs lignes de traitement : 58% des patients traités au sein de MelBase ont reçu au moins une deuxième ligne de traitement. Cependant, jusqu'à présent, les évaluations économiques en oncologie ont évalué une seule ligne de traitement, conduisant à une sous-estimation du coût total. Afin d'estimer avec précision le coût total, il est nécessaire de prendre en compte la totalité des lignes de traitement.

À notre connaissance, une seule étude a évalué le coût de MM en tenant compte des différentes séquences de traitement⁶⁹. Cependant, cette étude était une analyse coût-efficacité et n'était pas une analyse du coût de la pathologie. De plus, elle n'a pas été réalisée à partir de données collectées en vie réelle et ne concernait que les immunothérapies en utilisant uniquement les coûts de traitement. Notre étude est la première à évaluer l'évolution et le coût du MM au cours des cinq années suivant le diagnostic.

Cette étude de coût n'est ni basée sur la prévalence, ni sur l'incidence française. Elle reflète le coût de la prise en charge de patients inclus et traités dans MelBase entre 2013 et 2017. Comme la prise en charge a constamment évolué depuis 2013, notre estimation des coûts reflète un coût « moyen » sur cette période puisque de nouveaux médicaments sont devenus disponibles et d'autres ont cessé d'être utilisés.

Notre étude souligne une augmentation significative des coûts de prise en charge pour les patients atteints de MM, notamment après l'introduction de thérapies ciblées et d'immunothérapies, avec un coût multiplié par 165 depuis 2004 en France. Comme dans l'étude néerlandaise de Franken et al.⁴³, les coûts de traitement représentent plus de 80% du coût total.

Ce travail comporte certaines limites. Premièrement, certains coûts n'ont pas été intégrés dans notre modèle, comme les coûts de transports ou les coûts de prise en charge des toxicités dans le secteur ambulatoire. Ces données n'ont pas été collectées dans MelBase, car elles n'étaient pas considérées comme des coûts conséquents lors de la conception de la cohorte en 2012. En outre, les données d'hospitalisations peuvent ne pas être exhaustives, en particulier si un patient est hospitalisé dans un centre extérieur à ceux de la cohorte MelBase. Même si cela peut entraîner une sous-estimation des coûts, ces coûts ne devraient représenter qu'un faible pourcentage du coût total. La seconde limite concerne l'état « lignes suivantes », qui est un état hétérogène regroupant des patients recevant, après la 2^{ème} ligne de traitement, une 3^{ème} ligne de traitement coûteuse avec des patients recevant des soins palliatifs moins coûteux. Malgré l'intérêt de la modélisation d'une 3^{ème} ligne de traitement, les données de la cohorte MelBase sont trop immatures pour modéliser cet état séparément, puisque seulement 25% des patients ont reçu une troisième ligne. Le calcul des probabilités de transition basé sur ce petit nombre de patients

aurait introduit trop d'incertitudes. Enfin, il existe une différence entre le coût facial (tarifs publics) et le coût net des traitements en France. En effet, il existe des accords de prix sur les traitements entre le CEPS et les laboratoires, mais ces accords étant confidentiels, il ne nous a pas été possible d'utiliser les coûts nets pour réaliser notre analyse.

En conclusion, ce travail constitue la première étude de coûts en vie réelle depuis l'arrivée des innovations incluant les différentes lignes de traitement. Le coût a été estimé à partir de données économiques collectées prospectivement en vie réelle, à partir de la plus grande cohorte française de MM, puis un MME a permis d'extrapoler les coûts en considérant de manière dynamique le risque individuel et les événements survenus pendant la période d'observation. Bien que les MME paramétriques soient relativement récents et rarement utilisés sur des données individuelles en économie de la santé à ce jour^{108, 109}, il nous semble être un outil statistique approprié pour une évaluation fiable, en vie réelle, de la survie et des coûts chez les patients atteints d'un cancer avancé, avec les données des patients disponibles. En 2017, le coût de la prise en charge du MM a été estimé à 269 682€ par patient, soit une augmentation significative depuis 2004 essentiellement due à l'augmentation des coûts de traitements ainsi qu'à une survie prolongée. Il se pose aujourd'hui la question de la soutenabilité financière pour l'Assurance Maladie, d'autant plus que les traitements indiqués dans le MM sont également indiqués dans d'autres pathologies.

A présent nous allons nous intéresser à la 2^{ème} partie de ce travail. Lors d'une évaluation médico-économique en plus du coût et de la survie des patients, la qualité de vie est un élément essentiel de l'étude. Cette étude s'intéressera à l'évaluation en vie réelle de la qualité de vie des patients atteints de MM.

Chapitre 3. Evaluation de la qualité de vie des patients atteints d'un mélanome métastatique en France

A. Introduction

L'arrivée de deux nouvelles classes thérapeutiques dans la prise en charge du MM a considérablement augmenté l'espérance de vie des patients mais a également induit de nouvelles toxicités. Il était alors important d'estimer la qualité de vie de ces patients en conditions de prise en charge réelles.

La QdV des patients atteints de MM a essentiellement été recueillie et étudiée dans le cadre d'essais de phase III à titre de résultat complémentaire des études pivots^{52, 54-58}. A l'exception d'une étude montrant une amélioration⁵⁷, toutes ces études ont conclu que la QdV n'était pas altérée par les nouveaux traitements. Toutefois, la QdV a été collectée sur une population sélectionnée, qui n'est pas nécessairement représentative des conditions de prises en charge réelles⁵⁹. De plus, l'évaluation était souvent limitée à une seule ligne de traitement, ou aux premières visites suivant la progression de la maladie.

Certaines études ont évalué la QdV sur des cohortes de patients en conditions réelles, mais elles se sont restreintes à une population de patients spécifiques (survivants⁶⁰, mélanome localisé⁶¹). Seules deux études ont évalué la QdV sur des patients atteints de MM, néanmoins, l'évaluation était basée respectivement sur 140 et 55 patients en 2009^{62, 63}. Ces études ne sont aujourd'hui plus représentatives de la QdV des patients atteints de MM traités par immunothérapies et thérapies ciblées.

Aujourd'hui, avec 51% des patients arrivant en 2^{ème} ligne de traitement et une amélioration significative de la survie, l'évaluation de la QdV pendant toute la durée de la maladie est importante.

L'estimation de la QdV repose sur des outils relativement simples, mais, cette valorisation est complexe et soumise à de nombreux biais méthodologiques présentés dans le Chapitre 1 de ce travail et il est donc important de proposer une méthodologie statistique adaptée à la nature de ces données. Ces difficultés méthodologiques sont liées au caractère longitudinal des données de QdV, ainsi qu'à la présence de données manquantes.

Cependant, l'analyse des données longitudinales soulève une autre problématique : la prise en compte d'un évènement compétitif. En effet, en oncologie, différents évènements (progression de la maladie, changement de ligne, toxicités, etc ...) peuvent avoir un impact significatif sur la QdV, il est donc intéressant de l'estimer avant et après l'évènement.

L'objectif est de réussir à modéliser l'évolution de la QdV en faisant intervenir 2 pentes différentes. La Figure 19 est une représentation hypothétique de l'évolution de la QdV en oncologie.

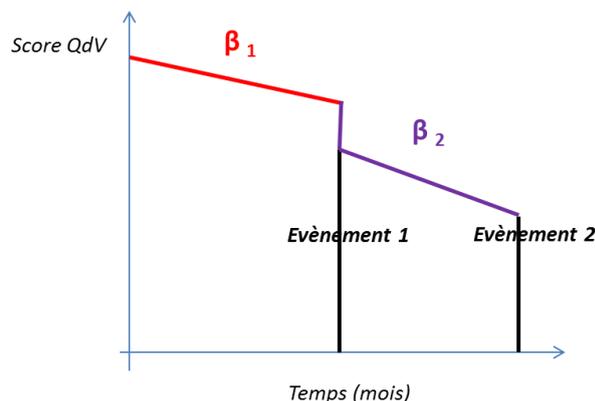


Figure 19 : Schéma hypothétique de l'évolution de la QdV en oncologie avant et après la survenue d'un événement

Avec β_1 et β_2 représentant les différentes pentes.

Afin de mesurer l'évolution de la QdV jusqu'à un événement compétitif, il est nécessaire de joindre l'évaluation de l'évènement grâce à un modèle de survie, avec l'évaluation de la variable longitudinale (QdV) grâce à un modèle mixte. Pour cela, il est possible d'utiliser un **modèle joint**¹¹². Ce modèle permet d'étudier l'association entre la trajectoire de la variable longitudinale et le risque d'évènement. Cependant, la plupart des modèles joints ne tiennent pas compte des risques compétitifs. En effet, le modèle de survie classiquement utilisé est un modèle de Cox. Or, dans le cas de la modélisation en oncologie, on souhaite modéliser la trajectoire avant et après la progression. Ferrer et al.¹¹³ ont développé un modèle joint utilisant comme modèle de survie un modèle multi-états (présenté dans le chapitre 2 de ce travail de thèse), cependant, il précise que les données longitudinales postérieures au 1^{er} évènement ne peuvent être incluses dans la modélisation et qu'il n'est donc pas possible de capturer le changement de dynamique après l'évènement. Dans son analyse, l'auteur prédit les différents évènements en fonction de l'évolution de la variable longitudinale jusqu'au premier évènement. Les modèles joints permettent une analyse prédictive de l'évènement en fonction de la trajectoire de la variable longitudinale. Or, dans le cadre de ce travail on souhaite estimer l'impact de l'évènement sur l'évolution de la QdV. Pour répondre à cette question, il est possible de réaliser un **modèle longitudinal multivarié**. Ce type de modèle permet la modélisation de 2 pentes différentes, cependant les patients doivent tous présenter l'évènement au même temps, ce qui n'est pas le cas des évènements que nous souhaitons modéliser.

Il semble donc nécessaire d'adapter la **modélisation mixte** afin de pouvoir évaluer la QdV des patients avant et après un évènement d'intérêt.

L'objectif de cette étude était de décrire la QdV des patients atteints de MM, de leur diagnostic du stade avancé jusqu'au décès, en pratique clinique courante, en France depuis la mise sur le marché des innovations thérapeutiques. L'impact de la 2^{ème} ligne de traitement sur l'évolution de la QdV a également été estimé. Afin d'estimer l'impact du changement de ligne, il a été nécessaire d'adapter la modélisation mixte afin de tenir compte de cet évènement.

B. Méthode

1 Population d'analyse

Dans le cadre de cette étude, les données des patients inclus dans MelBase entre mars 2013 et le 30 avril 2018 ont été utilisées. Au cours de cette période, 1 510 patients ont été inclus, dont 75 ont été exclus (25 patients ne remplissaient pas les critères d'éligibilité de MelBase et 50 patients n'avaient pas reçu de traitements systémiques (les patients atteints de mélanome oligométastatique recevant seulement un traitement locorégional n'ont pas été inclus)). Finalement, la population d'analyse de cette étude comporte 1 435 patients.

2 Évaluation de la qualité de vie

Afin d'évaluer la QdV et l'utilité, 2 questionnaires ont été utilisés : le FACT-M et l'EQ-5D 3L.

Le questionnaire FACT-M comprend le FACT-Général (FACT-G, un questionnaire généralisé pour tous les cancers, le score est compris entre 0 et 108) auquel s'ajoutent une sous-dimension spécialisée du mélanome ainsi qu'une sous-dimension concernant la chirurgie du mélanome. Pour chaque item, les patients doivent indiquer, sur une échelle allant de 1 à 5, à quel point chacun des énoncés est représentatif de leur QdV. Un score global est ensuite calculé, pour l'ensemble des items, selon les recommandations de scoring du FACT. La sous-dimension portant sur la chirurgie du mélanome est une échelle indépendante et n'est pas applicable dans le cas du MM non-opérable, il a été choisi de ne pas l'inclure dans le calcul du score FACT-M total, allant de 0 à 172, où 172 représente le meilleur niveau de QdV. Les tests psychométriques ont montré que le FACT-M est un instrument fiable pour les patients atteints de mélanome¹¹⁴. Le Tableau 15 présente les différentes dimensions du FACT-M.

Tableau 15 : Dimensions FACT-M

Dimensions	Scores min et max
FACT-G	
Bien-être physique	0-28
Bien-être familial et social	0-28
Bien-être émotionnel	0-24
Bien-être fonctionnel	0-28
Sous-dimension « mélanome »	
Question spécifique du mélanome	0-64
Chirurgie du mélanome	0-32

L'EQ-5D 3L, présenté en introduction, est un questionnaire générique, validé, auto-déclaré. Les réponses sont converties en un score d'utilité allant de -0,53 à 1, où 1 représente un parfait état de santé⁴⁷. L'ensemble des valeurs françaises de l'EQ-5D a été utilisé, basé sur une étude de préférences déclarées au

sein de la population générale française⁴⁸.

Les questionnaires de QdV étaient complétés par le patient à l'inclusion dans MelBase (correspondant au diagnostic du stade avancé de la maladie), puis tous les 3 mois, et à chaque changement de traitement, jusqu'au décès du patient.

3 Analyses descriptives

La QdV a été analysée pour tous les patients ayant rempli au moins un questionnaire pendant la période de suivi. Le taux de complétion de chaque questionnaire, défini comme la proportion de patients qui ont rempli le questionnaire rapporté au nombre de patients encore vivants dans la population de notre étude au moment de l'évaluation, a été calculé à chaque visite. L'imputation des items manquants a été effectuée pour les questionnaires FACT, selon les recommandations du manuel de scoring, alors qu'aucune imputation n'a été effectuée pour l'EQ-5D.

Les scores moyens des questionnaires EQ-5D, FACT-G et FACT-M ont été reportés à chaque temps à l'aide de statistiques descriptives. Cependant, cette analyse descriptive ne tient pas compte de la corrélation intra-patient en présence des mesures répétées longitudinales, ni des données manquantes.

4 Modèle à effets mixtes pour mesures répétées (MMRM)

Afin d'évaluer l'évolution de la QdV au cours de la 1^{ère} ligne et des lignes suivantes de traitement, un modèle à effets mixtes pour mesures répétées (MMRM) a été utilisé. Le MMRM permet de donner des estimations peu biaisées en présence de certains types de données manquantes (MCAR, MAR) et tient compte de la corrélation intra-patient. Les moyennes des différents questionnaires ainsi que leurs intervalles de confiance ont été estimés sur l'ensemble de la population à partir du modèle avec comme effets fixes les variables suivantes :

- le groupe pronostic (bon/mauvais) ;
- le sexe (homme/femme) ;
- l'âge (<65/≥65 ans) ;
- le changement de ligne.

Afin d'évaluer l'impact du changement de ligne sur l'évolution de la QdV, l'évènement « changement de ligne » a été considéré comme effet fixe. En effet, en mettant l'évènement en effet fixe, il sera possible d'estimer si le score à baseline en 1^{ère} ligne de traitement est différent de celui à l'initiation de la 2^{ème} ligne, ce qui revient à analyser la significativité de l'*intercept* du MMRM. Par la suite, il sera estimé si la pente au cours de la 1^{ère} ligne de traitement et des lignes suivantes est statistiquement différente de 0 (c'est-à-dire qu'il existe une évolution des scores de QdV au cours du temps).

Les autres facteurs fixes ont été sélectionnés de manière univariée, c'est-à-dire que les variables observables dont les catégories avaient des scores de QdV statistiquement différents à baseline ont été sélectionnées.

L'effet aléatoire est porté par le patient et les mesures répétées se font à chaque temps de visite.

Le modèle final a permis d'évaluer la QdV sur 3 périodes :

- évolution de la QdV pendant la 1^{ère} ligne de traitement ;
- évolution de la QdV au moment du changement de ligne ;
- évolution de la QdV après le changement de ligne et ce jusqu'au décès du patient.

Notre hypothèse initiale était que la QdV se dégradait tout au long de la maladie, avec une diminution importante au moment du changement de ligne.

La Figure 20 est une représentation de l'hypothèse de notre modèle.

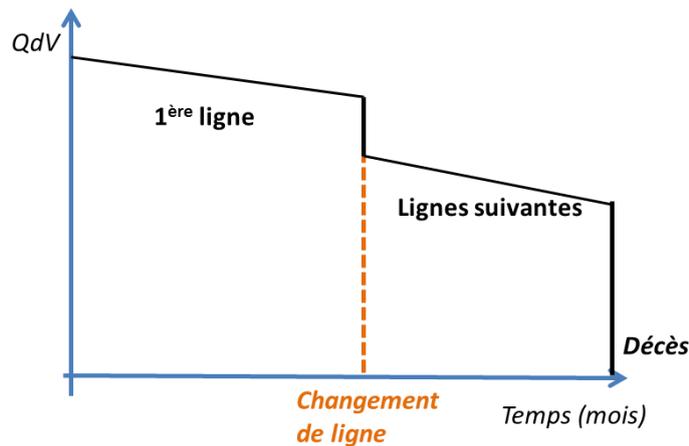


Figure 20 : Hypothèse du modèle

Dans une analyse supplémentaire, l'impact de la progression de la maladie sur l'évolution de la QdV (à la place du changement de ligne) a été étudié.

5 *Pattern mixture model (PMM)*

Hatswell a démontré que la QdV des patients atteints de MM est principalement dégradée sur la période pré-décès⁷⁰. Au cours de cette période, certaines données manquantes sont susceptibles d'être de type MNAR. En effet, au cours de cette période, le patient peut être trop faible pour répondre au questionnaire. Sans tenir compte de ce phénomène, la QdV pourrait alors être surestimée. Afin d'évaluer l'impact des données manquantes MNAR sur ces résultats, il a été réalisé, en analyse de sensibilité, un *pattern mixture model* (PMM).

Le PMM est un modèle d'imputations multiples permettant de tenir compte des données manquantes de type MNAR. Les données manquantes MNAR se définissent lorsque la probabilité de non-réponse est liée aux valeurs prises par la variable ayant des données manquantes. Il est donc nécessaire d'identifier les sous-groupes de patients (le pattern) dont la probabilité de non-réponse est liée aux valeurs prises par la variable ayant des données manquantes. Le pattern sélectionné est ensuite divisé en 2 :

- les patients ayant des questionnaires complets ;
- les patients ayant des questionnaires manquants.

Le PMM va imputer les données manquantes en utilisant les données des patients qui ont rempli tous les questionnaires. Enfin, un modèle mixte est ensuite réalisé sur l'ensemble des données complètes en tenant compte des données manquantes MNAR.

Dans le cadre de ce travail, un PMM a été utilisé pour les patients décédés qui n'avaient pas rempli le questionnaire de QdV 3 mois avant leur décès. En effet, il a été observé au sein de la cohorte MelBase que la QdV des patients se dégradait essentiellement le mois précédent le décès, il a donc été choisi d'analyser tous les questionnaires des patients 3 mois avant le décès, afin d'être conservateur.

Au sein de la cohorte MelBase, les patients décédés (*pattern*) ont été sélectionnés. Ils ont ensuite été divisés en 2 groupes :

- les patients sans questionnaires manquants 3 mois avant le décès ;
- les patients avec des questionnaires manquants 3 mois avant le décès.

Les scores de QdV des patients complets ont ensuite été imputés aux patients ayant des questionnaires manquants à l'aide d'imputations multiples du PMM. Il est donc obtenu une nouvelle cohorte avec des scores de QdV pour tous les patients décédés. Un MMRM a ensuite été réalisé sur les données complètes. La Figure 21 est un schéma simplifié du PMM réalisé.

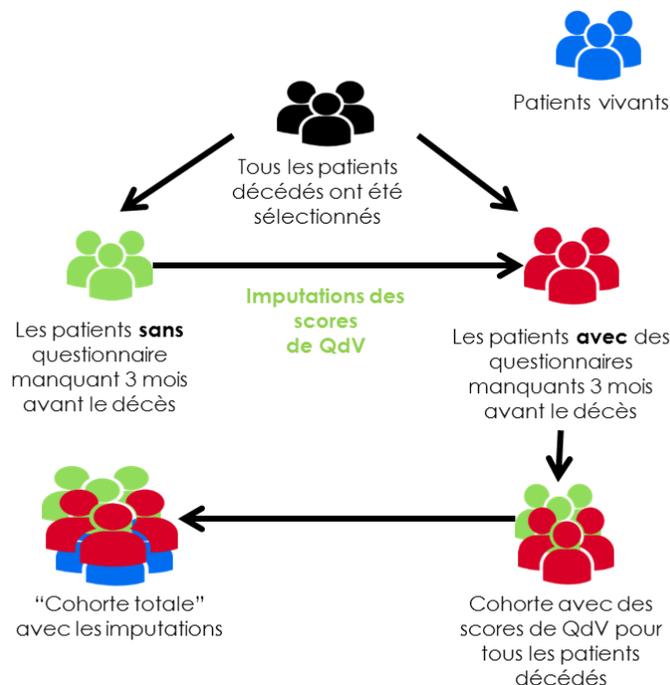


Figure 21 : Schéma simplifié du PMM réalisé

Le MMRM et le PMM ont été réalisés à l'aide du logiciel R, en utilisant les packages `nlme`¹¹⁵ et `mi`¹¹⁶

C. Résultats

1 *Caractéristiques de la cohorte*

Entre 2013 et 2018, 1 435 patients ont reçu au moins un traitement systémique dans le cadre de la prise en charge de leur MM. L'âge moyen à l'inclusion était de 64 ans (18-98), 57% étaient des hommes, 42% étaient porteurs de la mutation BRAF et 55% des patients étaient de mauvais pronostic (défini comme la présence de LDH élevée ou de métastases cérébrales ou hépatiques¹⁰⁷). A la date de point (30/04/2018), le suivi médian était de 9,4 mois (0,0 - 60,0) et 47% des patients étaient décédés. Au cours de la première ligne de traitement, les patients étaient principalement traités par anti-PD1 (33%) ou bithérapies ciblées (17%). Un total de 737 patients (51,4%) ont reçu une deuxième ligne de traitement. Les 698 patients restants sont soit décédés en première ligne (n=225), soit étaient toujours en première ligne (n=402) ou soit étaient en surveillance sans traitement (n=71) à la date de point. La deuxième ligne était principalement constituée d'anti-PD1 (36%). Le Tableau 16 résume les caractéristiques à l'inclusion des patients.

Tableau 16 : Caractéristiques à l'inclusion de la population d'analyse

Caractéristiques	Cohorte MelBase (n = 1435), No, (%) or moyenne (range)
Age: moyenne (range, année)	64 (18–98)
Genre	
Hommes	819 (57,1%)
Femmes	616 (42,9%)
Année d'inclusion	
2013	132 (9,2%)
2014	259 (18,1%)
2015	340 (23,7%)
2016	332 (23,1%)
2017	319 (22,2%)
2018 ¹	53 (3,7%)
Mutation BRAF	
Patients mutés	604 (42,1%)
Patients sauvages	831 (57,9%)
Groupe pronostique	
Bon	641 (44,7%)
Mauvais	794 (55,3%)
Taux LDH >1ULN²	435 (30,3%)
Métastases	
Cerveau	257 (17,9%)
Foie	400 (27,1%)
1^{ère} ligne de traitement	
Chimiothérapies cytotoxiques	85 (5,9%)
Ipilimumab	197 (13,7%)
Ipilimumab + Nivolumab	144 (10%)
Anti-PD1	468 (32,6%)
Monothérapie ciblée	220 (15,3%)
Bithérapie ciblée	243 (16,9%)
Essais cliniques	78 (5,4%)
2^{ème} ligne de traitement	
Absence, patient encore en 1 ^{ère} ligne à la date de point	402 (28%)
Absence, patient décédé en 1 ^{ère} ligne	225 (15,7%)
Surveillance sans traitement	71 (5,0%)
2^{ème} ligne observée:	737 (51,4%)
Chimiothérapies cytotoxiques	99 (13,4%)
Ipilimumab	133(18,0%)
Ipilimumab + Nivolumab	12 (1,6%)
Anti-PD1	264 (35,8%)
Monothérapie ciblée	90 (12,2%)
Bithérapie ciblée	125 (17,0%)
Essais cliniques	14 (1,9%)

¹Jusqu'à la date de point (30/04/2018)

²ULN= upper limit of normal

2 Taux de complétion

Les taux de complétion à l'inclusion étaient de 75% pour l'EQ-5D et de 77% pour le FACT-G et le FACT-M. Malgré une complétion des questionnaires sur une période maximale de 60 mois, l'analyse était difficile après 30 mois en raison du faible nombre de patients (n <100). Le Tableau 17 présente les taux de complétion par période de suivi et par questionnaire.

Tableau 17 : Taux de réponse par temps de suivi et par questionnaire

	Nombre de patients décédés au sein de la cohorte MelBase	EQ-5D (n=1 435)		FACT-G (n=1 435)		FACT-M (n=1 435)	
		Nombre de réponses	% de réponse	Nombre de réponses	% de réponse	Nombre de réponses	% de réponse
Inclusion	0	1 072	1,072/1,435 (74,7%)	1,108	1,108/1,435 (77,2%)	1,111	1,111/1,435 (77,4%)
3 mois	132	641	641/1,303 (49,2%)	686	686/1,303 (52,6%)	684	684/1,303 (52,5%)
6 mois	283	524	524/1,152 (45,5%)	549	549/1,152 (47,7%)	547	547/1,152 (47,5%)
9 mois	402	323	323/1,033 (31,3%)	340	340/1,033 (32,9%)	340	340/1,033 (32,9%)
12 mois	467	362	362/968 (37,4%)	382	382/968 (39,5%)	383	383/968 (39,6%)
15 mois	517	242	242/918 (26,4%)	262	262/918 (28,5%)	260	260/918 (28,3%)
18 mois	561	256	256/874 (29,3%)	268	268/874 (30,7%)	269	269/874 (30,8%)
21 mois	592	178	178/843 (21,1%)	183	183/843 (21,7%)	184	184/843 (21,8%)
24 mois	615	172	172/820 (21,0%)	185	185/820 (22,6%)	184	184/820 (22,4%)
27 mois	630	127	127/805 (15,8%)	134	134/805 (16,6%)	136	136/805 (16,9%)
30 mois	639	122	122/796 (15,3%)	132	132/796 (16,6%)	128	128/796 (16,1%)

3 Analyse descriptive

A l'inclusion, le score moyen est de 0,832 [IC_{95%}: 0,820; 0,844] pour l'utilité, 77,050 [IC_{95%}: 76,144; 77,956] pour le score issu du FACT-G et 129,166 [IC_{95%}: 127,850; 130,481] pour le score issu du FACT-M. Il est observé au travers de l'analyse descriptive que la QdV des patients atteints de MM semble être relativement stable au cours de l'évolution de la maladie. Les figures 22, 23 et 24 présentent l'évolution au cours du temps des scores de QdV des 3 questionnaires.

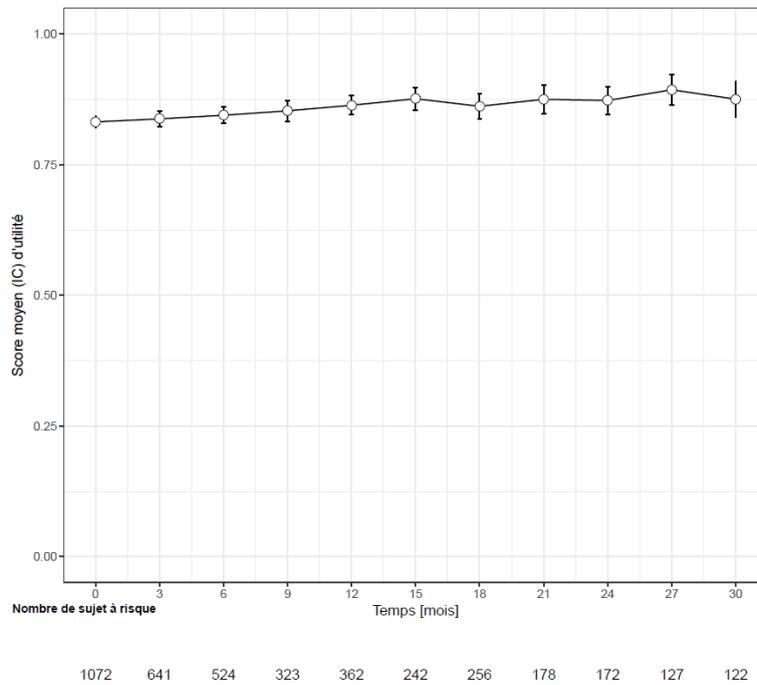


Figure 22 : Analyse descriptive de l'évolution du score moyen d'utilité des patients au cours du temps¹

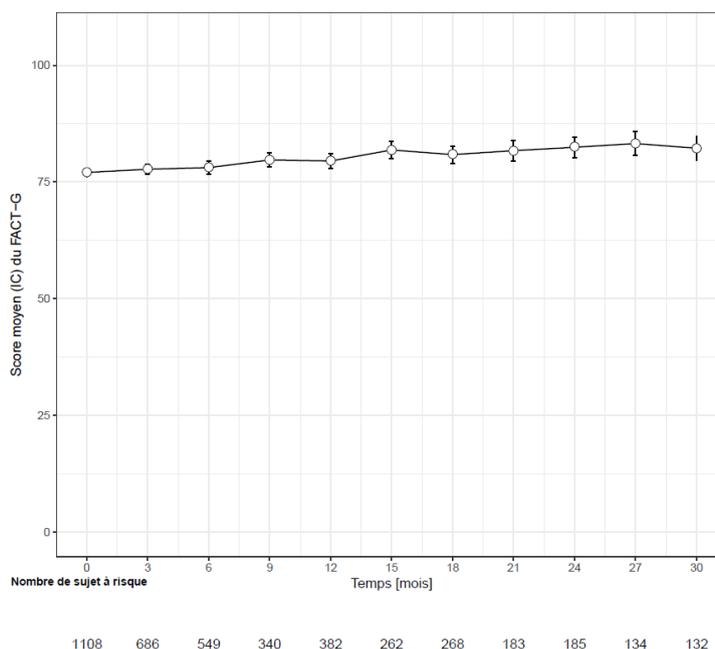


Figure 23 : Analyse descriptive de l'évolution du score moyen FACT-G des patients au cours du temps¹

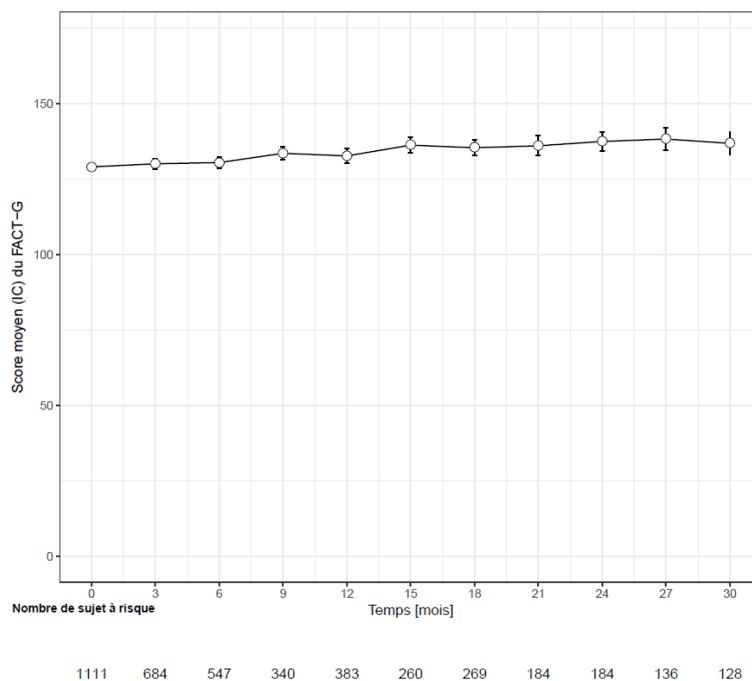


Figure 24 : Analyse descriptive de l'évolution du score moyen FACT-M des patients au cours du temps¹

¹Les barres d'erreur représentent les intervalles de confiance à 95%

Au sein de la cohorte MelBase, il est observé une détérioration de la QdV un mois avant le décès. Cette analyse rétrospective, sur la période précédant le décès est présentée dans le Tableau 18.

Tableau 18 : Description de l'évolution des scores d'utilité sur la période pré-décès

	Moyenne [IC _{95%}]	Ecart-type	Change from baseline	N
Baseline	0,798 [0,779-0,817]	0,215	0	478
Décès - 6 mois	0,783 [0,751-0,815]	0,230	-0,015	203
Décès -3 mois	0,765 [0,739-0,791]	0,232	-0,033	310
Décès -1 mois	0,707 [0,661-0,752]	0,253	-0,091	120

Cependant, l'analyse descriptive de l'évolution de la QdV comporte de nombreux biais méthodologiques. En effet, cette analyse ne tient pas compte de la corrélation intra-patient, ainsi que des données manquantes.

4 Analyse MMRM

À partir du modèle MMRM, en 1^{ère} ligne de traitement, le score d'utilité moyen estimé est de 0,830 [IC_{95%}: 0,818; 0,843], 77,22 [IC_{95%}: 76,23; 78,22] pour le FACT-G et 129,46 [IC_{95%}: 128,02; 130,90] pour le FACT-M. Au moment du changement de ligne, il est observé une diminution statistiquement significative de -0,027 [IC_{95%}: - 0,030; -0,024, p<0.001] pour l'utilité, -1,82 [IC_{95%}: - 1,88; -1,76, p<0.001] pour le FACT-G et de -2,98 [IC_{95%}: - 3,05; -2,91, p<0.001] pour le FACT-M par rapport à la 1^{ère} ligne de traitement.

Les p-values relatives à l'évolution des scores de QdV au cours de la 1^{ère} ligne de traitement et des lignes suivantes ne sont pas significatives. Sur la base des questionnaires complétés, la QdV des patients atteints de MM semble être stable tout au long de leur maladie. Il est cependant observé une diminution statistiquement significative au moment de l'événement, c'est-à-dire du changement de lignes. Les résultats de l'analyse du MMRM sont rapportés dans le Tableau 19. La Figure 25 représente les résultats d'utilité issus du MMRM de façon schématique.

Tableau 19 : Résultats du MMRM pour les 1^{ère} lignes et 2^{ème} ligne de traitement

	1 ^{ère} ligne de traitement (Moyenne ¹ [IC _{95%}])	Estimation de la pente (se ² ,P-value ³) au cours de la 1 ^{ère} ligne de traitement	Lignes suivantes de traitement (Moyenne ¹ [IC _{95%}])	Estimation de la pente (se ² ,P-value ³) au cours des lignes suivantes	P-Value ⁴ Entre la 1 ^{ère} ligne de traitement et les lignes suivantes
Score d'utilité	0.830 [0.818-0.843]	-0.000 (±0.001) 0.88	0.803 [0.791-0.815]	-0.000 (±0.001) 0.86	<0.0001
Score FACT-M	129.46 [128.02-130.90]	0.046 (±0.057) 0.42	126.48 [125.06-127.91]	0.003 (±0.062) 0.96	<0.0001
Score FACT-G	77.22 [76.23-78.22]	0.036 (±0.040) 0.37	75.40 [74.42-76.39]	-0.011 (±0.044) 0.81	<0.0001

¹Les scores moyens sont obtenus à partir des moyennes des moindres carrés calculées sur la valeur moyenne des covariables (fonction lsmeans dans le logiciel R)

²se=Standard error

³La p-value teste si la pente est statistiquement différente de 0 (c'est-à-dire qu'il existe une évolution des scores de QdV au cours du temps) au cours de la 1^{ère} ligne de traitement et des lignes suivantes.

⁴La p-value teste si les scores en 1^{ère} ligne de traitement sont différents des scores en lignes suivantes (coefficient associé au temps du changement de ligne)

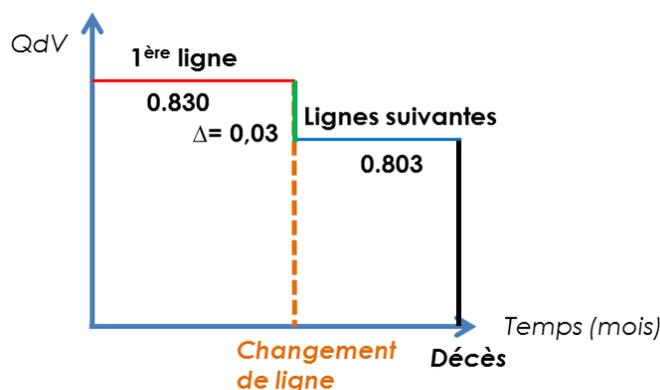


Figure 25 : Schéma représentant les résultats de l'utilité issus du MMRM

Les résultats de pré-progression et de progression de la maladie sont présentés en annexe (Table A 5).

5 Analyse PMM

Pour rappel, l'objectif du PMM était d'évaluer l'impact des données manquantes de type MNAR sur les résultats. Pour cela, le PMM a été réalisé sur les questionnaires 3 mois avant le décès des patients.

En 1^{ère} ligne de traitement, le score d'utilité moyen est de 0,822 [IC_{95%}: 0,811; 0,834], 76,92 [IC_{95%}: 76,01; 77,83] pour le FACT-G et de 128,69 [IC_{95%}: 127,35; 130,03] pour le FACT-M. Il était attendu que les résultats au cours de la 1^{ère} ligne de traitement soient peu modifiés puisque le questionnaire imputé est celui de la période précédents, soit essentiellement pour des patients ayant reçu au moins 2 lignes de traitement.

Au moment du changement de ligne, il y a une diminution de -0,021 [IC_{95%}: - 0,03; - 0,01] de l'utilité, de -2,68 [IC_{95%}: -2,73; -2,63] pour le FACT-G et de -2,35 [IC_{95%}: -2,42; -2,28] pour le FACT-M par rapport à la 1^{ère} ligne de traitement. Au cours des lignes suivantes de traitement, le score d'utilité moyen est de 0.801 [IC_{95%}:0.789; 0.813], 74.24 [IC_{95%}:73.28; 75.21] pour le FACT-G et 125.77 [IC_{95%}:124.39; 127.14] pour le FACT-M. Les résultats obtenus sont similaires à ceux issus du MMRM seul.

Si les données manquantes de type MNAR avaient eu un impact sur les résultats, nous aurions observé une diminution des scores au cours des lignes suivantes.

Sur la base des résultats du PMM, la QdV semble être stable tout au long de l'évolution de la maladie. Une diminution statistiquement significative est observée au moment de l'événement (changement de ligne). Les résultats de l'analyse de PMM sont présentés dans le Tableau 20.

Tableau 20 : Résultats du PMM pour les 1^{ère}s lignes et 2^{ème} ligne de traitement

	1^{ère} ligne (moyenne [IC_{95%}])	Lignes suivantes (moyenne [IC_{95%}])
Score d'utilité	0,822 [0,813-0,833]	0,801 [0,795-0,807]
Score FACT- G	76,92 [76,48-77,32]	74,24 [73,97-74,49]
Score FACT- M	128,12 [127,39-128,88]	125,77 [125,28-126,24]

D. Discussion

Ce travail présente la QdV (et son évolution) des patients atteints de MM en pratique clinique courante depuis l'arrivée des immunothérapies et des thérapies ciblées. L'espérance de vie des patients atteints de MM a augmenté de manière significative, elle a été démontrée au sein d'essais cliniques de phase III^{20-23, 27-29, 95} et atteignant aujourd'hui 23,6 mois [IC_{95%}: 21,2 ; 26,6] en vie réelle¹¹⁷. En sus de ce bénéfice clinique important, la QdV semble être relativement stable au cours du temps, avec cependant, une diminution statistiquement significative du score de QdV au moment du changement de ligne, bien que cette baisse observée soit limitée. Ces résultats se confirment au travers des 3 questionnaires (FACT-G, FACT-M et EQ-5D).

Les résultats de QdV estimés dans cette étude pour la 1^{ère} ligne de traitement sont similaires à ceux observés dans les essais cliniques^{52, 54-58}. L'évaluation de la QdV après progression n'avait été évaluée qu'au sein de 2 essais^{57, 70} et les scores obtenus étaient comparables à ceux estimés dans ce travail. Cependant, la QdV après progression ne correspond pas nécessairement, en vie réelle, à la QdV en lignes suivantes de traitement, puisque les patients ne changent pas systématiquement de traitement au moment de leur 1^{ère} progression en vie réelle.

Nos résultats sont différents de la seule étude réalisée en conditions réelles, dans laquelle le score d'utilité après progression de la maladie était estimé à 0,52⁶². Cet écart important s'explique par le fait que ce travail a été réalisé en 2009, avant l'arrivée des immunothérapies et des thérapies ciblées, quand le principal traitement disponible était la dacarbazine. En l'absence quasi-totale de traitement, l'état post-progression pouvait s'apparenter à une période pré-décès avec des scores de QdV relativement faibles.

Cette étude présente cependant certaines limites. Tout d'abord, notre étude comporte de nombreuses données manquantes, les données de QdV étant recueillies directement auprès des patients. L'évaluation des résultats déclarés par les patients (PROs) est plus complexe dans le cadre d'études en vie réelle que dans le cadre des essais cliniques où la complétion des questionnaires est mieux contrôlée que dans les études observationnelles. Les raisons des données manquantes sont diverses et sont générées par différents mécanismes¹¹⁸. L'analyse réalisée avec le MMRM nous a permis de prendre en compte les données manquantes au hasard, cependant, nous avons observé dans la période précédant le décès des patients que les données manquantes pouvaient être manquantes non au hasard (MNAR). Afin de tenir compte de ce phénomène, un PMM a été réalisé pour lequel nous avons obtenu des résultats similaires à ceux du MMRM sans imputation. Ce travail a montré que la QdV demeure relativement stable pendant les lignes de traitement, mais elle est impactée de façon statistiquement significative par le changement de ligne, ainsi que par la progression de la maladie. Ce travail nous a également permis de montrer que l'impact des données manquantes de type MNAR n'avait que peu d'effet sur les résultats de notre analyse principale.

La dégradation de QdV observée n'est pas cliniquement pertinente puisque la différence minimale importante (MID) n'est pas atteinte. La MID est définie comme étant le plus petit changement entre

deux scores qu'un patient identifierait comme cliniquement important¹¹⁹. Cette différence doit être $\geq 0,08$ pour l'utilité¹²⁰ et de 5 points pour le FACT-M¹²¹. Dans ce travail, les différences observées entre la première et la deuxième ligne de traitement ne sont pas cliniquement significatives (0,03 pour l'utilité et 3 pour le FACT-M). Cependant, certains phénomènes doivent être pris en compte et peuvent expliquer cette faible différence.

Le premier est un phénomène psychologique. En effet, les patients atteints de pathologies graves doivent apprendre à s'adapter pour réussir à faire face à la maladie. Ils vont, au cours de l'évolution de leur maladie, réévaluer leur priorité et leur conception de leur QdV. Ce phénomène dynamique d'auto-réajustement, appelé *response shift*¹²², peut être considéré comme un biais diminuant les différences observées au sein de notre analyse. Néanmoins, ce phénomène doit être évalué spécifiquement dans chaque pathologie, afin de définir la MID incluant le phénomène de *response shift*. Dans le cas du MM, ce phénomène n'a pas encore été étudié.

Le deuxième processus concerne l'impact des toxicités sur la QdV des patients. En effet, il est difficile de recueillir et d'estimer la QdV au moment de la toxicité puisque les questionnaires sont administrés aux patients tous les 3 mois. Il n'est toutefois pas évident d'administrer les questionnaires aux patients de manière plus fréquente que les visites prévues. En outre, les patients sont, aujourd'hui, conscients des bénéfices cliniques de leur traitement et plus enclins à accepter certains des effets indésirables qui ont donc un retentissement moindre sur leur QdV. Enfin, les deux questionnaires ont été élaborés pour les patients atteints de MM traités par chimiothérapie et peuvent, à présent, ne plus être adaptés ou ne plus être suffisamment sensibles pour les patients traités par immunothérapies ou par des thérapies ciblées⁵⁶. Il serait intéressant de développer de nouveaux questionnaires plus adaptés à ces innovations thérapeutiques.

En conclusion, cette étude est la première à évaluer l'impact des immunothérapies et des thérapies ciblées sur la QdV de 1 435 patients atteints de MM, en pratique clinique courante, en France.

Aujourd'hui, les innovations thérapeutiques confèrent aux patients atteints de MM une QdV relativement stable au cours du temps. Avec une survie augmentée, une QdV préservée pendant la maladie, mais un coût significatif, il est donc intéressant d'évaluer l'efficacité de ces traitements en vie réelle.

Chapitre 4. Evaluation de l'efficacité des différentes stratégies thérapeutiques du MM à partir de données observationnelles

A. Introduction

Avec l'arrivée en 5 ans de **huit stratégies** qui ont bouleversé la prise en charge du MM tant d'un point de vue de l'efficacité que des coûts, la question de l'efficacité des stratégies du MM est un enjeu actuel majeur.

Comme présenté dans le chapitre 1 de ce travail, de nombreuses études se sont intéressées à l'analyse de l'efficacité de ces traitements. Dans la majorité des cas, les immunothérapies sont efficaces tandis que les thérapies ciblées le sont rarement (Tableau 9). Concernant le contexte français, aucune étude n'a été publiée à ce jour. Cependant, l'efficacité de chaque traitement a été évaluée par la HAS, à partir des données des essais cliniques⁸³⁻⁸⁷. En l'absence de seuil de disposition à payer, il est difficile de conclure à l'efficacité des différents traitements, malgré le fait que ces traitements aient chacun montré leur efficacité à des seuils de disposition à payer élevés. Néanmoins, ces études ont utilisé des données issues des essais cliniques, ayant une validité externe limitée. Les patients étaient alors traités jusqu'à la progression de la maladie, ce qui correspond à la 1^{ère} ligne de traitement. Or, aujourd'hui, avec 51% de patients traités par plusieurs lignes de traitement, il est nécessaire d'évaluer l'efficacité des différentes **séquences de traitement** du MM. Ces différentes études ont été réalisées avec un horizon temporel *lifetime*, cependant, la 2^{ème} ligne de traitement était rarement prise en compte ou reposait sur des données non observées dans les essais cliniques.

L'analyse de l'efficacité a, pour l'instant, essentiellement été réalisée à partir des données d'essais cliniques dans lesquelles la comparabilité des groupes traités est assurée par la randomisation. Dans le cas des études observationnelles, les caractéristiques des patients peuvent être différentes entre les groupes. Si ces caractéristiques sont associées à l'événement, on parle de **facteurs de confusion**. Ces facteurs de confusion engendrent des biais de confusion lors de l'estimation de la **causalité** de l'effet traitement sur l'événement et doivent donc être pris en compte lors de l'analyse statistique. Plusieurs méthodes utilisant le score de propension ont été développées en épidémiologie, afin de s'affranchir des facteurs de confusion dans un contexte observationnel.

Le score de propension est une valeur quantitative qui résume les caractéristiques initiales des sujets et sa liaison à l'indication du traitement pour constituer, *a posteriori*, des groupes comparables ne différant que par le traitement. L'information des variables pré-traitements est condensée au sein d'un score unique. Ce score estime la probabilité qu'un patient reçoive chaque traitement sachant ses caractéristiques. Pour cela, il faut respecter la **clause de positivité** : afin d'estimer le score de propension, il est nécessaire que les

patients aient une probabilité non nulle de recevoir chaque traitement.

Le score de propension peut être utilisé selon 4 principales méthodes^{123, 124} :

- **par appariement** : les patients témoins sont appariés avec les sujets traités ayant des caractéristiques similaires pour les facteurs confondants mais cette méthode est associée à une perte de puissance statistique du fait de l'exclusion de patients. En effet, les patients non appariés sont exclus, ce qui peut être une source de biais de sélection, la population d'analyse n'étant plus représentative de la population initiale.
- **par stratification** : les sujets sont stratifiés à partir du score estimé (quintiles). L'effet traitement est estimé au sein de chaque strate (traité *versus* non traité), puis les estimations spécifiques de chaque strate sont poolées afin d'estimer un effet global. Cependant, au sein de chaque strate les effectifs peuvent être restreints, rendant ainsi l'estimation de l'effet au sein des strates difficile.
- **par ajustement** : le score de propension peut également être utilisé comme une covariable, dans un modèle de régression classique. Il permet alors d'intégrer un grand nombre de variables pré-traitement tout en conservant la totalité de la population d'analyse initiale.
- **par pondération inverse sur le score de propension (IPW)** : chaque individu de l'échantillon est pondéré par un poids inversement proportionnel à la probabilité qu'il a d'appartenir à son groupe d'exposition sachant les covariables observées. Les individus ayant un profil sous-représenté vont se voir attribuer un poids élevé et les individus ayant un profil surreprésenté se voient attribuer un poids faible. L'objectif de cette méthode est de créer une pseudo-population dans laquelle la distribution des covariables observées est la même dans les différents groupes.

Il existe des différences dans la nature des effets estimés selon la méthode utilisée. Au travers de ces méthodes, 2 principaux effets sont estimés¹²⁵ :

- **l'effet conditionnel** : il représente l'effet moyen de l'exposition au niveau individuel, c'est à dire l'effet moyen associé au passage d'un individu du statut de non-exposé à celui d'exposé.
- **l'effet marginal** : il représente l'effet moyen de l'exposition au niveau populationnel, c'est-à-dire l'effet moyen associé au passage d'une population entière, du statut non-exposé à exposé.

Dans le cas de l'analyse de l'efficacité, l'objectif étant d'évaluer l'efficacité au niveau populationnel, il est donc recherché d'estimer **l'effet marginal**. Afin de conserver une certaine puissance statistique et de pouvoir intégrer de nombreuses covariables au sein du score, on utilise le score de propension par **ajustement ou pondération (IPW)**. Cependant, l'utilisation du score par ajustement permet d'estimer l'effet conditionnel et non l'effet marginal. **La méthodologie la plus adaptée pour réaliser l'analyse de l'efficacité de différentes stratégies thérapeutiques semble donc être l'utilisation du score par pondération inverse (IPW).**

Le score de propension par pondération a essentiellement été utilisé dans le cadre d'une comparaison de 2 traitements. Or, ici, l'analyse de l'efficacité des traitements du MM nécessite une comparaison de 8 traitements ce qui complexifie l'analyse.

Enfin, afin de respecter la clause de positivité, l'analyse de l'efficacité a dû être réalisée au sein de 2 populations distinctes, puisque les patients qui ne sont pas porteurs de la mutation BRAF n'ont aucune chance d'être traités par une thérapie ciblée ciblant le gène BRAF. L'efficacité a donc été évaluée au sein des deux populations suivantes :

- **population BRAF** (porteuse de la mutation BRAF) ;
- **population sauvage** (non porteuse de la mutation BRAF).

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité des différentes séquences de traitement indiquées chez les patients atteints de MM, au sein de la population porteuse de la mutation BRAF et de la population sauvage respectivement, en vie réelle, en France.

B. Méthodes

L'analyse a été réalisée en plusieurs étapes. Dans un premier temps, le coût et l'utilité sont estimés par ligne de traitement. Ensuite, une méthodologie adaptée a été mise en place afin de rendre comparable les patients traités par différents traitements. Enfin le modèle multi-états est réalisé afin de pouvoir évaluer l'efficacité des différentes stratégies du MM.

Les coûts et les utilités par ligne de traitement de chaque séquence ont ensuite été estimés d'après les données observées de MelBase, puis introduits en données d'entrée dans le modèle MME. Bien que ce soit une hypothèse forte, il a été fait l'hypothèse d'un coût constant dans le temps.

Afin d'analyser l'efficacité des différentes stratégies, nous avons utilisé un modèle permettant de prendre en compte les différentes séquences de traitement (Figure 26).

Comme pour la partie sur les coûts, le modèle multi-états (MME) développé par Putter et al.^{103, 104} semblait le plus adapté, car il permettait de tenir compte de l'historique (modèle avec mémoire) et de l'hétérogénéité (caractéristiques propres) des patients. L'hétérogénéité entre les patients a été réduite après l'ajustement réalisé, cependant afin de tenir compte du résidu d'hétérogénéité, il nous a semblé important de réaliser un modèle individu-centré. Comme pour les modèles plus classiques de Markov, un coût et une utilité sont associés à chaque état de santé dans les MME et permettent, *in fine*, d'estimer le coût et le QALY de chaque stratégie. Concernant sa structure, nous avons utilisé le même modèle que celui décrit précédemment pour la partie sur les coûts.

Pour rappel, les patients entrent tous dans l'état « 1^{ère} ligne de traitement », puis passent dans l'état « Lignes suivantes de traitement » ou « Décès ». Les patients passés dans l'état « Lignes suivantes de traitement » y restent jusqu'au décès, qui est un état **absorbant**. La durée du cycle de ce modèle est de **1 mois**, afin de représenter au mieux l'évolution de la pathologie. A chaque cycle, la probabilité que le patient transite d'un état à un autre a été évaluée jusqu'à la fin de **l'horizon temporel** fixé en analyse principale à **10 ans** dans cette étude.

A l'issue du modèle, on obtient, pour chaque séquence de traitement, le temps moyen passé dans chaque état, auquel sont associés un coût et une utilité.

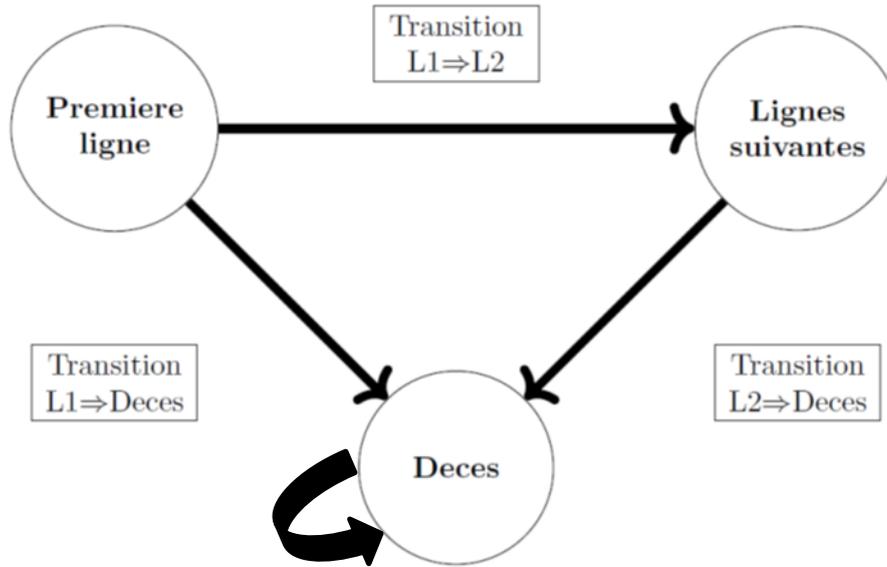


Figure 26 : Modèle multi-états

1 Population d'analyse

Dans le cadre de cette étude, les données utilisées sont celles des patients inclus dans MelBase entre mars 2013 et le 31 août 2018. Au cours de cette période, 1 719 patients ont été inclus, parmi eux 201 n'ont pas été considérés pour l'analyse (50 patients ne remplissaient pas les critères d'éligibilité de MelBase, 117 patients n'avaient pas un suivi minimum de 6 mois et 34 patients n'avaient pas reçu de traitements systémiques (les patients atteints de mélanome oligométastatique recevant seulement un traitement locorégional n'ont pas été inclus)). Finalement, la population d'analyse porte sur 1 518 patients. Dans le cadre de ce travail, la date de point pour l'analyse de la survie a été fixée au 01/03/2019.

Afin de respecter la clause de positivité présentée en introduction, deux analyses ont été réalisées sur deux populations :

- **population BRAF** (porteuse de la mutation BRAF) ;
- **population sauvage** (non porteuse de la mutation BRAF) ;

Les Figure 27 et Figure 28 présentent les flow-charts d'analyse de ces populations, respectivement, sauvage et BRAF. Les patients ayant une prise en charge atypique ou non-recommandée et incluses dans les essais cliniques ont été exclus, car ces stratégies ne reflétaient pas ou pas encore des stratégies d'intérêt. De plus, compte-tenu du faible nombre de patients concernés, ils ne pouvaient pas faire l'objet d'une évaluation statistiquement robuste des probabilités, coûts et utilités.

Finalement, les stratégies thérapeutiques évaluées sont :

- Au sein de la **population sauvage** :
 - anti-PD1 en 1^{ère} ligne de traitement suivi d'Ipilimumab ou de chimiothérapie en 2^{ème} ligne de traitement ;
 - ipilimumab en 1^{ère} ligne de traitement suivi d'anti-PD1 ou de chimiothérapie en 2^{ème} ligne

de traitement ;

- l'association Ipilimumab + Nivolumab en 1^{ère} ligne suivie d'anti-PD1 ou de chimiothérapie en 2^{ème} ligne de traitement ;
- chimiothérapie en 1^{ère} ligne de traitement suivie d'immunothérapie (Ipilimumab ou anti-PD1) en 2^{ème} ligne de traitement.

Avec une hétérogénéité au sein des traitements de 2^{ème} ligne, il a été choisi de réaliser les analyses sur la 1^{ère} ligne de traitement et de *pooler* les données des différentes 2^{ème} lignes.

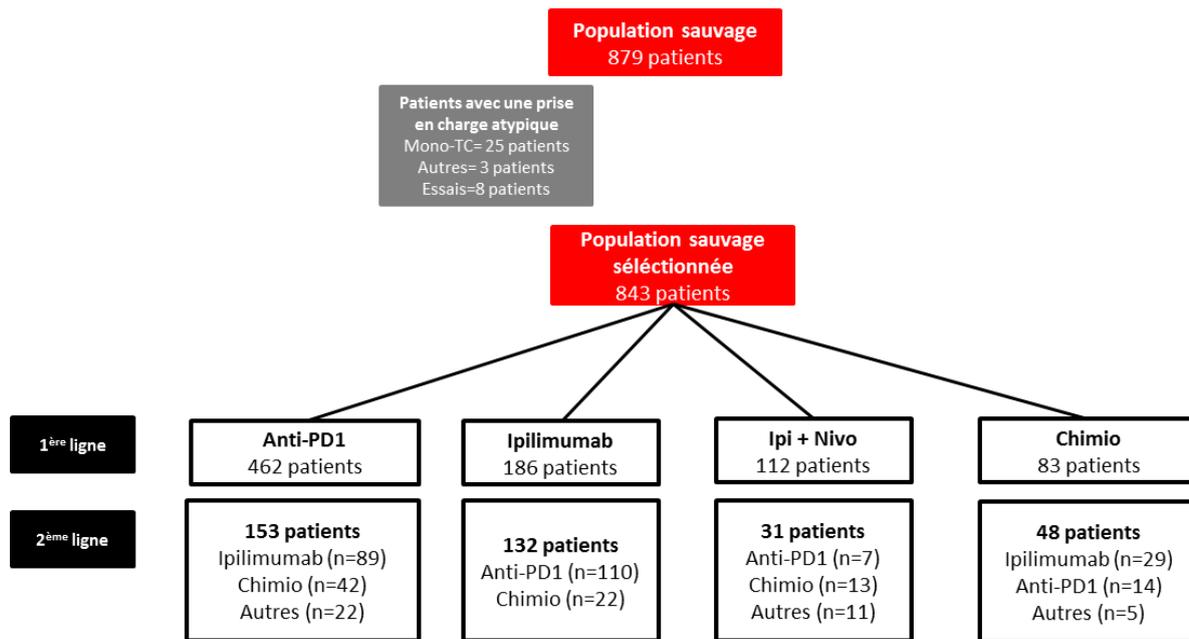


Figure 27 : Flow-chart d'analyse de la population sauvage

- Au sein de la population BRAF :
 - monothérapies ciblées en 1^{ère} ligne de traitement suivies de bithérapies ciblées ou d'anti-PD1 en 2^{ème} ligne de traitement ;
 - bithérapies ciblées en 1^{ère} ligne de traitement suivies d'anti-PD1 en 2^{ème} ligne de traitement ;
 - anti-PD1 en 1^{ère} ligne suivi de bithérapies ciblées en 2^{ème} ligne de traitement ;
 - l'association Ipilimumab + Nivolumab en 1^{ère} ligne suivie de bithérapies ciblées en 2^{ème} ligne de traitement.

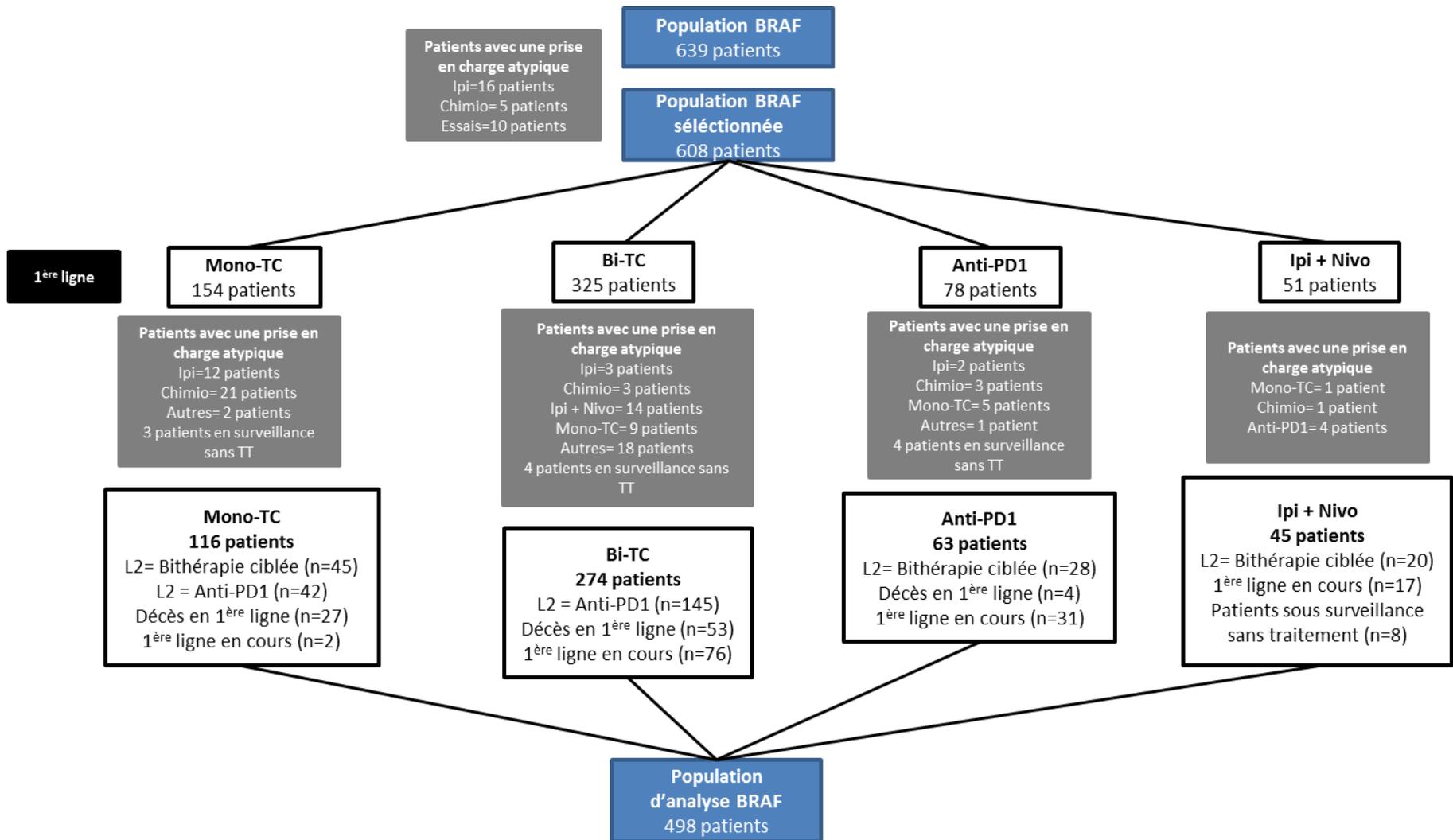


Figure 28 : Flow-chart d'analyse de la population BRAF

2 Estimation des coûts par état de santé pour chaque séquence

a) Collecte des ressources consommées

Les ressources consommées par les patients sont collectées prospectivement dans MelBase, **du diagnostic du mélanome au stade avancé jusqu'au décès du patient**, selon la méthodologie utilisée dans le chapitre 2 de ce travail.

b) Valorisation des ressources consommées

La valorisation de ressources consommées a été réalisée de la même manière que celle décrite dans le chapitre 2. Les tarifs ont cependant été actualisés en fonction de la tarification en vigueur au moment de l'analyse. Une fois les ressources consommées valorisées, un coût par ligne de traitement a été calculé, pour chacune des séquences. Pour cela, la date de début de 2^{ème} ligne de traitement a été déterminée, puis chacune des ressources consommées avant cette date a permis de calculer le coût de 1^{ère} ligne de traitement.

Il a été obtenu un **coût mensuel** (correspondant au cycle du modèle) par ligne de traitement et par stratégie de traitement.

c) Méthodologie d'extrapolation des coûts

Comme dans le chapitre 2, les coûts ont été extrapolés. Pour chaque patient, un coût dit « observé » correspondant au coût de prise en charge du diagnostic du stade métastatique au décès du patient ou à sa dernière visite a été calculé. Chez les patients décédés, ce coût observé correspond au coût total et définitif de prise en charge, tandis qu'il est sous-estimé car censuré pour les patients qui sont encore en vie à la date de point. Pour ces patients, une extrapolation des coûts (et de la survie) a été réalisée, en utilisant le modèle multi-états (MME) décrivant l'évolution de la maladie chez les patients sur un **horizon temporel de 10 ans**. Les coûts ont été actualisés à un taux de 4%³¹.

3 Estimation des scores d'utilité par état de santé et par séquence

a) Evaluation de l'utilité

De la même manière que les ressources consommées, les questionnaires sont collectés prospectivement auprès des patients dans MelBase, **du diagnostic du mélanome au stade avancé jusqu'au décès du patient**. Ils sont complétés par le patient à l'inclusion, correspondant au diagnostic de la maladie, puis tous les 3 mois et à chaque changement de traitement, jusqu'au décès du patient.

L'utilité a été évaluée en utilisant le questionnaire EQ-5D 3L⁴⁷. L'ensemble des valeurs françaises de l'EQ-5D a été utilisé, basé sur une étude de préférences déclarées au sein de la population générale française⁴⁸.

b) Estimation de l'utilité

La méthodologie utilisée dans le Chapitre 3 a été appliquée afin d'obtenir un score d'utilité par ligne de traitement et par séquence de traitement.

4 Courbe de survie

La survie globale a été estimée en utilisant la méthode de KM, en considérant la durée entre l'inclusion dans la cohorte MelBase jusqu'au décès ou à la date de dernier suivi du patient (date de point = 01/03/2019).

5 Comparabilité des populations traitées : utilisation d'une pondération inverse par score de propension

De façon inhérente au contexte des études observationnelles, il existe un biais d'allocation de traitement. Il est donc recommandé de mettre en place une méthodologie adaptée tenant compte des caractéristiques initiales (le plus souvent liées à l'indication des traitements à comparer) afin de rendre les patients traités par différentes stratégies thérapeutiques comparables et ainsi de pouvoir estimer l'effet traitement de manière peu biaisée. Comme présenté en introduction, l'IPW est une méthode robuste pour rendre comparable les patients, mais qui a été essentiellement utilisée pour comparer uniquement 2 populations. Mccaffrey et al.¹²⁶ ont proposé une méthodologie pour estimer un score de propension en cas de traitements multiples. Différentes études ciblant l'estimation du score de propension appliqué à deux traitements ont montré qu'en termes de réduction des biais, les méthodes de *machine learning* seraient plus performantes que les modèles de régression logistique^{127, 128}. L'une de ces méthodes de *machine learning* qui a été fréquemment utilisée dans le cas d'une comparaison binaire de traitements est le *generalized boosted models* (GBM). Le GBM estime le score de propension à l'aide d'une méthode qui peut être ajustée sur un grand nombre de covariables pré-traitement. L'estimation du score par GBM s'appuie sur des arbres de régression multiples qui permettent de capturer les relations complexes entre l'affectation du traitement et les covariables pré-traitement sans sur-ajuster les données, et ce afin que la population pondérée soit représentative de la population réelle¹²⁹. Le GBM est une combinaison de deux techniques : les algorithmes d'arbre de décision et les méthodes de *boosting*. La GBM ajuste à plusieurs reprises de nombreux arbres décisionnels pour améliorer la précision du modèle. Pour chaque nouvel arbre du modèle, un sous-ensemble aléatoire de toutes les données est sélectionné. Les données d'entrée sont pondérées de telle sorte que les données mal ajustées par les arbres précédents aient une probabilité plus élevée d'être sélectionnées dans le nouvel arbre. Cela signifie qu'après l'ajustement du 1^{er} arbre, le modèle tient compte de l'erreur dans la prédiction de cet arbre pour l'arbre suivant, et ainsi de suite. En tenant compte de l'ajustement des arbres précédents qui sont construits, le modèle essaie continuellement d'améliorer sa précision.

Le modèle permet de calculer un premier score pour chacun des patients. A l'issue de cette analyse, on

obtient une erreur résiduelle qui est prise en compte pour estimer le 2^{ème} algorithme, et ainsi de suite jusqu'à obtenir le meilleur modèle d'estimation du score des patients de chacune des 2 populations.

Pour une meilleure compréhension, la Figure 29 schématise de façon simplifiée l'obtention des différents scores par GBM. Les poids sont ensuite stabilisés afin de minimiser la variance des patients avec des poids extrêmes. Pour cela, les poids sont divisés par le pourcentage de patients recevant effectivement le traitement¹³⁰.

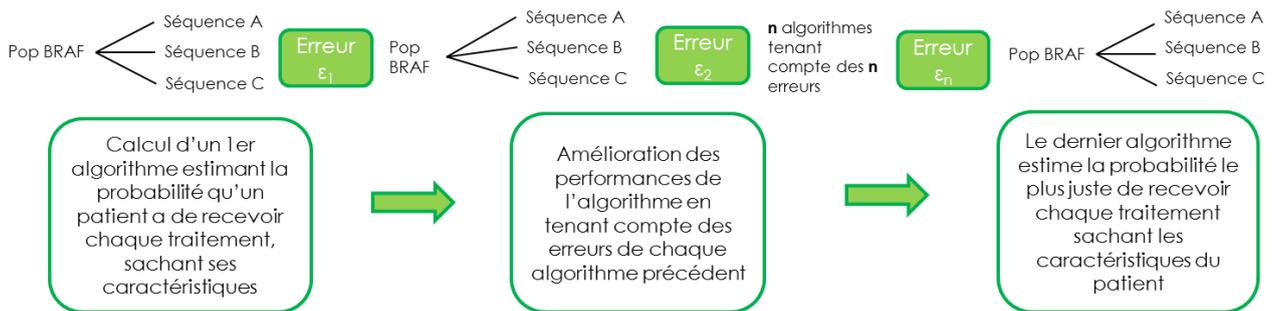


Figure 29 : Estimation du score de propension par GBM

Les variables pré-traitements observables, ayant un effet sur la survie des patients ont été sélectionnées avec l'expertise du clinicien, il a été identifié 11 variables pré-traitements, qui ont par la suite été intégrées dans le modèle du score de propension (Tableau 21). En effet, une variable (ayant un fort effet sur la survie des patients) peut potentiellement biaiser l'effet traitement. La distribution des covariables observées au sein des différents groupes a été comparée avant et après pondération (Table A 9, Table A 10, Table A 11 et Table A 12). Les scores obtenus par GBM ont été calculés à l'aide du logiciel R, en utilisant le package `twang`¹³¹.

Tableau 21 : Variables pré-traitements sélectionnées pour le score de propension

Variables pré-traitements	Valeurs
Métastases cérébrales	Présence Absence
Métastases hépatiques	Présence Absence
Taux de LDH	Normal >Normal
Année d'inclusion	2013 2014 2015 2016 2017 2018
Stade AJCC	IIIc/IV M1a/ IV M1b IV M1c
ECOG	0,1 2,3,4
Localisation du mélanome primitif	Membres Tronc Tête et cou Acro-lentigineux Muqueuse Inconnu
Ratio $\frac{\text{Neutrophile}}{\text{Lymphocyte}}$	<4 >4
IMC (indice de masse corporel)	<30 >30
Age (année)	<65 ≥65
Mutation V600E	Présence Absence

6 Développement du modèle multi-états

La méthodologie de développement du modèle dans le cadre de cette étude est la même que celle utilisée dans le Chapitre 2 (Putter et al.^{103, 104}).

En plus de l'ajustement structurel de la population procédé par l'IPW, il a été considéré utile d'ajuster également au niveau de l'analyse pour prendre en compte d'éventuels déséquilibres résiduels. Le MME a donc été ajusté avec l'intégralité des variables prises en compte dans le calcul du score de propension.

Cependant, l'analyse de l'efficience a nécessité d'adapter le tutoriel de Williams et al.^{108, 109} afin de pouvoir intégrer le score de propension obtenu par GBM et de tenir compte de l'ajustement du modèle sur de nombreuses covariables. La fonction de Williams et al a donc été grandement modifiée.

Quatre distributions paramétriques pour l'extrapolation de la survie ont été testées (exponentiel, Weibull, Log-logistic et Log-normal). La distribution log-normale a été choisie sur le critère d'Akaike (AIC) ainsi que sur le jugement clinique de l'expert, ce dernier évalue la plausibilité de notre extrapolation de survie comme recommandé par le DSU de Latimer¹⁰⁶ (Figure A 4, Table A 7, Figure A 5, Table A 8).

L'extrapolation a été réalisée jusqu'à 10 ans après le diagnostic de la maladie au stade avancé en analyse principale. L'horizon temporel a été étendu à 10 ans par rapport au chapitre 2, où l'horizon temporel avait été fixé à 5 ans. En effet, à 5 ans 25% des patients étaient encore vivants.

Le MME a été réalisé sous le logiciel R en adaptant le package `mstate`¹¹⁰. Le calcul du temps passé dans chaque état a été calculé par la méthode de l'AUC de chaque courbe. Les coûts associés à chaque

état ont été obtenus en multipliant le temps passé dans l'état (en mois) par le coût/mois observé de chaque état.

7. *Evaluation de l'efficacité*

Selon les recommandations de la HAS, l'efficacité a été évaluée au travers d'une étude coût-utilité. En effet, la qualité de vie liée à la santé est identifiée comme une conséquence importante des interventions étudiées.

Le premier résultat de l'efficacité est la frontière d'efficacité. Pour la tracer, les stratégies sont classées par ordre croissant de coût. Si une stratégie est plus chère et moins efficace que la précédente, elle sera alors dominée au sens de la dominance stricte et éliminée. Les stratégies restantes constituent la frontière d'efficacité, et le RDCR peut être calculé pour chaque stratégie par rapport à celle qui la précède sur la frontière.

Si la frontière d'efficacité fournit des résultats importants, elle ne permet cependant pas de tenir compte de l'incertitude.

L'efficacité sera évaluée au sein de chaque population. L'analyse de référence a été réalisée sur un horizon temporel de 10 ans, dans une perspective Assurance Maladie.

8. *Mesure de l'incertitude et analyse de sensibilité*

Un rééchantillonnage par bootstrap de 1 000 échantillons a été développé afin d'estimer les intervalles de confiance à 95%. Le bootstrap a porté sur l'intégralité de l'estimation (de l'obtention du score au calcul du temps passé dans chaque état).

La courbe d'acceptabilité multi-options permet d'exprimer l'efficacité tout en tenant compte de cette incertitude. L'objectif est d'estimer la probabilité qu'une stratégie soit efficace à un seuil de disposition à payer donné. Pour cela, les données obtenues par bootstrap sont utilisées. En effet, à chaque seuil, le pourcentage de chance qu'une stratégie soit la plus efficace est estimé, parmi les 1 000 échantillons.

Afin d'évaluer la robustesse de notre modèle, il a été réalisé différentes analyses de sensibilité faisant varier l'horizon temporel à 5 et 15 ans ainsi qu'en utilisant un taux d'actualisation fixé à 0%.

Les distributions exponentielles, weibull et log-logistic ont été testées. Néanmoins, le modèle ne converge qu'avec la distribution exponentielle. Finalement, seule cette distribution a donc été conservée pour les analyses de sensibilité.

De plus, comme le recommande la HAS, l'analyse de référence de type coût-utilité doit systématiquement être accompagnée d'une analyse coût-efficacité basée sur la durée de vie sans pondération par l'utilité comme critère de résultat.

La Figure 30 résume les différentes étapes de la modélisation.

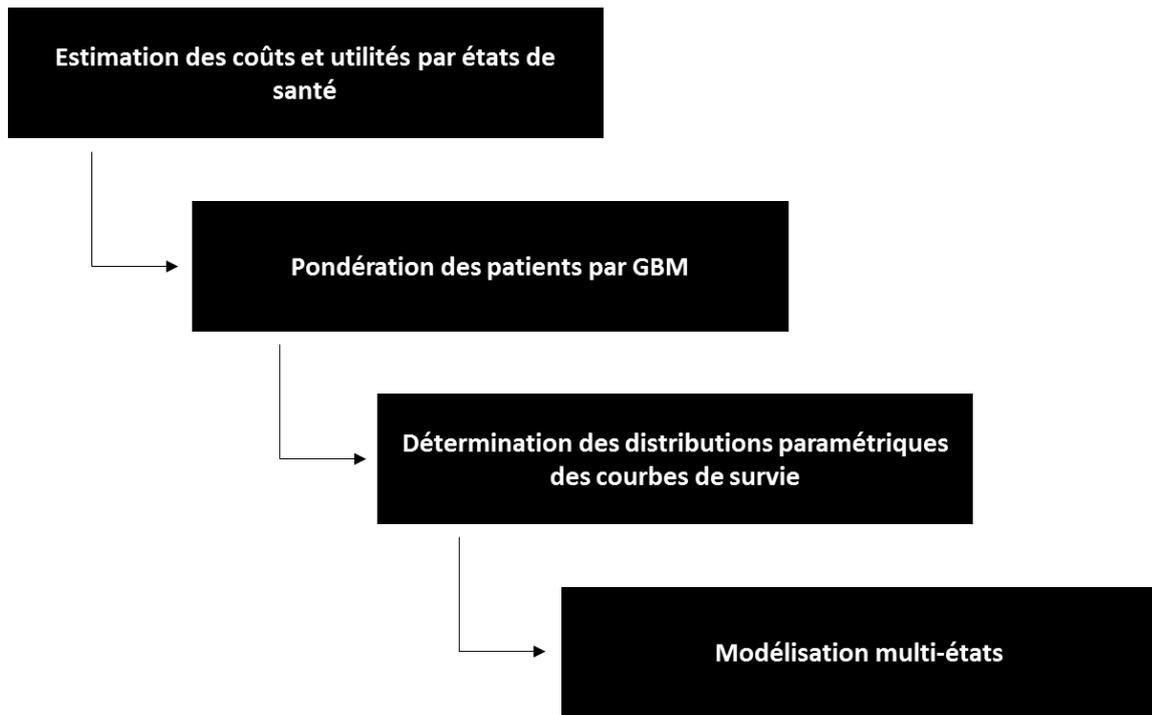


Figure 30 : Etapes de la modélisation

C. Résultats

1 *Caractéristiques de la cohorte*

Entre le 1 mars 2013 et le 31 août 2018, 1 518 patients ont reçu au moins un traitement systémique dans la prise en charge de leur MM. L'âge moyen à l'inclusion était de 64 ans (18-98), 58% étaient des hommes, 42% étaient porteurs de la mutation BRAF. A la date de point (01/03/2019), le suivi médian était de 13.9 mois (range : 0,1 – 68,9) et 52% des patients étaient décédés. Au cours de la première ligne de traitement, les patients étaient principalement traités par anti-PD1 (36%) ou bithérapies ciblées (22%). Un total de 793 patients (52%) ont reçu une deuxième ligne de traitement. Les 725 patients restants sont soit décédés en première ligne (n=299), soit étaient toujours en première ligne (n=318) ou soit étaient en surveillance sans traitement (n=108) à la date de point. La deuxième ligne était principalement constituée d'anti-PD1 (40%). Le Tableau 22 résume les caractéristiques à l'inclusion des patients de la population d'analyse totale ainsi que de la population sauvage et la population BRAF.

Tableau 22 : Caractéristiques à l'inclusion de la population d'analyse

Caractéristiques	MelBase (n = 1518), No, (%) ou moyenne (range)	Population BRAF (n = 639), No, (%) ou moyenne (range)	Population Sauvage (n = 879), No, (%) ou moyenne (range)
Age: moyenne (range, année)	64 (18-98)	58,3 (18-94)	67,6 (25-98)
<65 ans	719 (47,4)	406 (63,5)	313 (35,6)
≥65 ans	799 (52,6)	233 (36,5)	566 (64,4)
Genre			
Hommes	879 (57,9)	368 (57,6)	511 (58,1)
Femmes	639 (42,1)	271 (42,4)	368 (41,9)
Année d'inclusion			
2013	132 (8,7)	50 (7,8)	82 (9,3)
2014	267 (17,6)	115 (18,0)	152 (17,3)
2015	338 (22,2)	147 (23,0)	191 (21,7)
2016	332 (21,9)	160 (25,0)	172 (19,6)
2017	305 (20,1)	111 (17,4)	194 (22,1)
2018 ¹	144 (9,5)	56 (8,8)	88 (10,0)
Mutation BRAF			
Patients mutés	639 (42,1)	639 (100)	0
<i>V600E</i>	498 (78,3)	498 (78,3)	
Patients sauvages	879 (57,9)	0	879 (100)
Taux LDH >1ULN²	461 (30,4)	197 (30,9)	264 (30,1)
Ratio $\frac{\text{Neutrophile}}{\text{Lymphocyte}}$ élevé³	430 (28,3)	196 (30,7)	234 (27,1)
Métastases			
Cerveau	272 (17,9)	146 (22,9)	126 (14,3)
Foie	413 (27,2)	182 (28,5)	231 (26,3)
ECOG			
0,1	1 248 (82,2)	520 (81,4)	728 (82,8)
2, 3, 4	116 (7,6)	49 (7,7)	67 (7,6)
Non renseigné	154 (10,1)	70 (11,0)	84 (9,6)
Stade AJCC			
IIIc	154 (10,1)	46 (7,2)	108 (12,3)
IV M1a	145 (9,6)	64 (10,0)	81 (9,2)
IV M1b	251 (16,5)	75 (11,7)	176 (20,0)
IV M1c	891 (58,7)	422 (66,0)	469 (53,4)
Inconnu	77 (5,1%)	32 (5,0)	45 (5,1)
Localisation du mélanome primitif			
Membres	440 (29,0)	171 (26,8)	269 (3,1)
Tronc	461 (30,4)	276 (43,2)	185 (21,0)
Tête et cou	210 (13,8)	85 (13,3)	125 (14,2)
Acro-lentigineux	103 (6,8)	14 (2,2)	89 (10,1)
Muqueuse	100 (6,6)	9 (1,4)	91 (10,4)
Inconnu	204 (13,4)	84 (13,1)	120 (13,7)
IMC			
<30	1 215 (80,0)	521 (81,5)	694 (79,0)
>30	303 (20,0)	118 (18,5)	185 (21,0)
1^{ère} ligne de traitement			
Chimiothérapies cytotoxiques	88 (5,8)	5 (0,8)	83 (9,4)
Ipilimumab	202 (13,3)	16 (2,5)	186 (21,2)
Ipilimumab + Nivolumab	163 (10,7)	51 (8,0)	112 (12,7)
Anti-PD1	540 (35,6)	78 (12,2)	462 (52,6)
Monothérapies ciblées	182 (12,0)	155 (24,3)	27 (3,1)
Bithérapies ciblées	326 (21,5)	325 (50,9)	1 (0,1)
Essais cliniques	17 (1,1)	9 (1,4)	8 (0,9)
2^{ème} ligne de traitement			
Absence, patient encore en 1 ^{ère} ligne à la date de point	318 (21,0)	128 (20,0)	190 (21,6)
Absence, patient décédé en 1 ^{ère} ligne	299 (19,7)	88 (13,8)	211 (24,0)
Surveillance sans traitement	108 (7,1)	20 (3,1)	88 (10,0)
2^{ème} ligne observée:	793 (52,2)	403 (63,1)	390 (44,4)
Chimiothérapies cytotoxiques	107 (13,5)	24 (3,8)	83 (21,3)
Ipilimumab	143 (18,0)	15 (2,3)	128 (32,8)
Ipilimumab + Nivolumab	18 (2,3)	11 (1,7)	7 (1,8)
Anti-PD1	317 (40,0)	180 (28,2)	137 (35,1)
Monothérapies ciblées	67 (8,4)	51 (8,0)	16 (4,1)
Bithérapies ciblées	104 (13,1)	103 (16,1)	1 (0,3)
Autres	37 (4,7)	19 (3,0)	18 (4,6)

¹Jusqu'à la date de fin d'inclusion (31/08/2018) ; ²ULN= upper limit of normal ; ³>4

A présent, la survie, le coût et l'utilité observés dans MelBase sont présentés.

2 Estimation de la survie, des coûts et de l'utilité à partir des données observées de la cohorte MelBase

La survie des patients au sein de chaque population a été évaluée avec la méthode de KM, le Tableau 23 et le Tableau 24 présentent les médianes de survie de chaque stratégie.

Tableau 23 : Survie des patients BRAF selon les différentes stratégies thérapeutiques

1 ^{ère} ligne de traitement	Anti-PD1	Ipilimumab + Nivolumab	Monothérapie ciblée		Bithérapie ciblée
2 ^{ème} ligne de traitement	Bithérapie ciblée	Bithérapie ciblée	Bithérapie ciblée	Anti-PD1	Anti-PD1
Médiane SG ¹ (mois [IC _{95%}])	NA ²	21,6 [14,6 - .]	30,2 [19,7 -49,6]	33,1 [16,3 - .]	18,2 [15,3 - 23,3]

¹SG=Survie Globale ; ² NA=Non Atteinte

Tableau 24: Survie des patients sauvages selon les différentes stratégies thérapeutiques

1 ^{ère} ligne de traitement	Anti-PD1	Ipilimumab + Nivolumab	Ipilimumab	Chimiothérapies
Médiane SG ¹ (mois [IC _{95%}])	26,0 [20,3-36,2]	NA ²	22,6 [14,6-32,0]	6,0 [5,3-11,9]

¹SG=Survie Globale ; ² NA=Non Atteinte

Au sein de la population BRAF, il est observé une hétérogénéité des différentes médianes de survie globale allant de 18,2 mois pour les patients traités par la séquence Bithérapie ciblée → Anti-PD1 à une médiane non atteinte pour les patients traités par la séquence Anti-PD1 → Bithérapie ciblée. Concernant la population sauvage, il est également observé une hétérogénéité sur les médianes de survie globale allant de 6 mois pour les patients traités par chimiothérapies à une médiane non atteinte pour les patients traités par l'association Ipilimumab + Nivolumab.

Les différents postes de coût ont été calculés à partir des données observées, par ligne de traitement et par stratégie thérapeutique. Les scores d'utilité ont été estimés à partir des données observées, les scores par ligne de traitement ont été estimés à partir du MMRM développé dans le Chapitre 3. Le Tableau 25 et le Tableau 26 présentent les coûts moyens mensuels, ainsi que les scores d'utilité par population et stratégie thérapeutique.

Tableau 25 : Coûts et utilités observés dans la population BRAF

1 ^{ère} ligne de traitement	Anti-PD1	Ipilimumab + Nivolumab	Monothérapie ciblée		Bithérapie ciblée
2 ^{ème} ligne de traitement	Bithérapie ciblée	Bithérapie ciblée	Bithérapie ciblée	Anti-PD1	Anti-PD1
Coût/mois L1 (moyenne ± SD¹, €)	7723 ± 3701	26966 ± 32824	11932 ± 11962	8165 ± 5077	13050 ± 6867
Traitement	5730 ± 3194	22023 ± 26959	10693 ± 11675	7320 ± 4043	12107 ± 6518
Injection	541 ± 159	1246 ± 947	0	0	0
RDTH ²	363 ± 1608	331 ± 925	259 ± 944	123 ± 471	116 ± 358
Biologie	121 ± 70	109 ± 68	84 ± 136	64 ± 55	54 ± 30
Examen	74 ± 50	127 ± 74	150 ± 180	102 ± 100	76 ± 53
Hospitalisation	1334 ± 1925	4768 ± 6278	954 ± 1109	1204 ± 1986	1104 ± 1139
Consultation	28 ± 12	17 ± 12	25 ± 22	20 ± 15	15 ± 8
Coût/mois L2 (moyenne ± SD¹, €)	11127 ± 3361	10733 ± 3917	9566 ± 3731	9481 ± 13063	8685 ± 5525
Traitement	9804 ± 3484	9498 ± 4163	8309 ± 3366	6004 ± 5099	6006 ± 4058
Injection	209 ± 122	140 ± 79	143 ± 97	433 ± 446	523 ± 338
RDTH ²	107 ± 347	45 ± 99	53 ± 140	480 ± 1656	193 ± 447
Biologie	49 ± 22	48 ± 24	45 ± 35	86 ± 48	101 ± 70
Examen	46 ± 20	53 ± 38	50 ± 42	51 ± 28	51 ± 41
Hospitalisation	1275 ± 1621	1084 ± 1184	1116 ± 1374	2638 ± 8473	2233 ± 3164
Consultation	22 ± 11	18 ± 8	17 ± 9	34 ± 28	38 ± 20
Cout DC (moyenne ± SD¹, €)	2928 ± 5349	1247 ± 2864	2652 ± 4922	2652 ± 4922	2477 ± 4329
Utilité L1 (moyenne, IC_{95%})	0,75 [0,65-0,85]	0,68 [0,57-0,80]	0,66 [0,57-0,75]	0,76 [0,68-0,84]	0,77 [0,72-0,81]
Utilité L2 (moyenne, IC_{95%})	0,81 [0,72-0,90]	0,70 [0,60-0,79]	0,70 [0,62-0,78]	0,72 [0,65-0,80]	0,73 [0,69-0,77]

¹SD=Standard déviation ; ²RDTH = Radiothérapie

Tableau 26 : Coûts et utilités observés dans la population *sauvage*

1 ^{ère} ligne de traitement	Anti-PD1	Ipilimumab + Nivolumab	Ipilimumab	Chimiothérapies
Coût/mois L1 (moyenne ± SD¹, €)	6769 ± 4433	11412 ± 11994	15858 ± 29563	3381 ± 6996
Traitement	4839 ± 2567	9112 ± 10111	13708 ± 27560	537 ± 5256
Injection	546 ± 265	817 ± 498	401 ± 865	0
RDTH ²	207 ± 1166	73 ± 240	231 ± 928	235 ± 1122
Biologie	119 ± 70	90 ± 62	146 ± 472	85 ± 104
Examen	73 ± 71	74 ± 79	130 ± 447	145 ± 215
Hospitalisation	1444 ± 3032	1715 ± 3002	1653 ± 2453	3220 ± 7448
Consultation	32 ± 12	21 ± 12	22 ± 12	21 ± 25
Coût/mois L2 (moyenne ± SD¹, €)	7932 ± 5796	14956 ± 40275	4942 ± 2688	7551 ± 5256
Traitement	6202 ± 5068	12586 ± 37246	3386 ± 2083	6458 ± 4915
Injection	282 ± 193	2499 ± 4539	433 ± 236	357 ± 205
RDTH ²	203 ± 518	142 ± 337	140 ± 304	35 ± 94
Biologie	88 ± 271	67 ± 51	100 ± 73	89 ± 55
Examen	44 ± 30	46 ± 21	57 ± 89	57 ± 51
Hospitalisation	1924 ± 2030	2884 ± 4543	1050 ± 1774	1068 ± 1145
Consultation	35 ± 84	75 ± 187	36 ± 36	29 ± 13
Cout DC (moyenne ± SD¹, €)	1713 ± 3037	1407 ± 3944	2900 ± 5562	2240 ± 3411
Utilité L1 (moyenne, IC_{95%})	0,74 [0,71-0,76]	0,75 [0,70-0,80]	0,73 [0,68-0,78]	0,67 [0,59-0,75]
Utilité L2 (moyenne, IC_{95%})	0,64 [0,60-0,68]	0,65 [0,57-0,74]	0,70 [0,65-0,74]	0,65 [0,56-0,73]

³SD=Standard déviation ; ²RDTH = Radiothérapie

Les données économiques observées sont sous-estimées en raison des 48% de patients encore vivants (censurés). Il est donc important de présenter les résultats extrapolés. De plus, les résultats observés ne peuvent être comparés en raison de l'absence de méthodologie adaptée pour comparer l'effet traitement à partir d'une population observationnelle. A partir des résultats observés, un modèle a été réalisé.

3 Estimation de l'espérance de vie, des coûts de l'utilité à partir du MME

Afin de pouvoir comparer un coût total et définitif pour chaque patient, la survie et le coût ont été extrapolés à un horizon temporel de 10 ans à l'aide d'un MME. De plus, afin de pouvoir comparer les différentes stratégies entre elles, chaque patient a été pondéré en tenant compte de ses caractéristiques initiales.

Les résultats au sein des 2 populations montrent une grande hétérogénéité. Le Tableau 27 présente les résultats de la **population BRAF**. Il est difficile de conclure au vu d'une grande incertitude. En termes d'efficacité, la stratégie **Anti-PD1→Bithérapie ciblée** semble montrer la plus grande efficacité avec, à 10 ans, 22% [IC_{95%} : 6-54] des patients encore en vie. Le nombre total de QALYs associé à cette stratégie a été estimé à 3,2 [1,7-4,9] et le coût total à 502 045€ [262 525-787 754].

Tableau 27 : Espérance de vie et coût moyen par patient issus du modèle *BRAF* multi-état à 10 ans

Stratégies	Temps moyen en 1 ^{ère} ligne de traitement ([IC _{95%}], (mois, année))	Temps moyen en 2 ^{ème} ligne de traitement ([IC _{95%}], (mois, année))	Espérance de vie globale moyenne ([IC _{95%}], (mois, année))	QALYs [IC _{95%}]	Coûts moyen [IC _{95%}], (€)	Pourcentage de patients vivants à 10 ans
Bi-TC ¹ → Anti-PD1	21,4 [14,1-32,0] mois 1,8 [1,2-2,7] ans	17,0 [7,3-26,4] mois 1,4 [0,6-2,2] ans	38,4 [26,1-51,7] mois 3,2 [2,2-4,3] ans	2,4 [1,6-3,2]	446 766 [313 691-608 496]	12% [4-24]
Anti-PD1→ Bi-TC ¹	15,6 [5,7-25,8] mois 1,3 [0,5-2,1] ans	32,3 [13,4-59,7] mois 2,7 [1,1-5,0] ans	47,9 [25,6-73,6] mois 4,0 [2,1-6,1] ans	3,2 [1,7-4,9]	502 045 [262 525-787 754]	22% [6-54]
IPI+NIVO→Bi-TC ¹	9,7 [4,4-16,5] mois 0,8 [0,4-1,4] ans	25,7 [13,2-43,6] mois 2,1 [1,1-3,7] ans	35,4 [20,9-54,9] mois 2,9 [1,7-4,6] ans	2,0 [1,2-3,2]	558 168 [343 439-813 136]	13% [5-31]
Mono-TC ² → Bi-TC ¹	12,1 [7,0-25,6] mois 1,0 [0,6-2,1] ans	29,4 [12,2-45,2] mois 2,5 [1,0-3,8] ans	41,5 [23,1-62,4] mois 3,5 [1,9-5,2] ans	2,4 [1,3-3,6]	435 702 [246 112-663 460]	16% [4-35]
Mono-TC ² → Anti-PD1	21,4 [13,2-38,6] mois 1,8 [1,1-3,2] ans	18,9 [7,0-37,2] mois 1,6 [0,6-3,1] ans	40,3 [26,1-64,8] mois 3,4 [2,2-5,4] ans	2,5 [1,6-4,0]	375 736 [240 740- 604 066]	14% [4-37]

¹Bi-TC=Bithérapie ciblée ; ²Mono-TC=Monothérapie ciblée

Le Tableau 28 présente les résultats de la **population sauvage**. Compte-tenu de l'hétérogénéité importante au regard de la taille des intervalles de confiance, il est difficile de conclure. Les 4 stratégies semblent être équivalentes en termes d'efficacité avec environ 5% des patients encore en vie à 10 ans. La stratégie Ipilimumab+Nivolumab est cependant plus coûteuse avec un coût total à 10 ans de 351 590€ [223 829-517 784].

Tableau 28 : Espérance de vie et coût moyen par patient issus du modèle *SAUVAGE* multi-état à 10 ans

Stratégies	Temps moyen en 1 ^{ère} ligne de traitement ([IC _{95%}], (mois, année))	Temps moyen en 2 ^{ème} ligne de traitement ([IC _{95%}], (mois, année))	Espérance de vie globale moyenne ([IC _{95%}], (mois, année))	QALYs [IC _{95%}]	Coûts moyen [IC _{95%}], (€)	Pourcentage de patients vivants à 10 ans
Anti-PD1	14,7 [10,6-17,9] mois 1,2 [0,9-1,5] ans	8,0 [4,9-12,2] mois 0,7 [0,4-1,0] ans	22,7 [17,0-27,5] mois 1,9 [1,4-2,3] ans	1,3 [1,0-1,6]	178 726 [132 270-218 287]	5% [2-7]
Ipilimumab	5,6 [3,9-8,7] mois 0,5 [0,3-0,7] ans	18,5 [10,0-27,1] mois 1,5 [0,8-2,3] ans	24,1 [15,9-32,7] mois 2,0 [1,3-2,7] ans	1,4 [0,9-1,9]	190 322 [137 526-247 713]	6% [1-12]
IPI+NIVO	21,3 [11,6-31,9] mois 1,8 [1,0-2,7] ans	5,3 [2,6-12,1] mois 0,4 [0,2-1,0] ans	26,6 [16,5-38,9] mois 2,2 [1,4-3,2] ans	1,6 [1,0-2,4]	351 590 [223 829-517 784]	6% [1-12]
Chimiothérapie	4,1 [2,2-6,8] mois 0,3 [0,2-0,6] ans	16,3 [8,0-27,0] mois 1,4 [0,7-2,3] ans	20,4 [11,9-31,1] mois 1,7 [0,6-2,3] ans	1,1 [0,7-1,7]	151 475 [84 039-239 747]	5% [1-12]

Cependant, l'analyse seule de ces résultats ne permet pas de comparer les traitements en termes d'efficacité. Il est important pour cela d'estimer le RDCR de chaque stratégie, en tenant compte de l'incertitude associée aux estimations.

4 Analyse de l'efficacité

L'efficacité est présentée au sein de chaque population. L'analyse de référence a été réalisée sur un horizon temporel de 10 ans, dans une perspective Assurance Maladie.

a) Population BRAF

Le Tableau 29 présente l'efficacité des différentes stratégies au sein de la population BRAF. Seules deux stratégies constituent la frontière, à savoir les stratégies **Mono-TC→Anti-PD1** et **Anti-PD1→Bi-TC**. Le RDCR d'**Anti-PD1→Bi-TC** vs **Mono-TC→Anti-PD1** est de **180 441€** par QALY supplémentaire. Les autres stratégies sont dominées, car plus chères et moins efficaces (Tableau 30).

Tableau 29 : Efficacité des différentes stratégies (BRAF) à 10 ans

	Coût total (€)	QALYs	Dominance stricte
Mono-TC→Anti-PD1	375 736	2,5	-
Mono-TC→Bi-TC	435 702	2,4	OUI
Bi-TC→Anti-PD1	446 766	2,4	OUI
Anti-PD1→Bi-TC	502 045	3,2	NON
IPI+NIVO→Bi-TC	558 168	2	OUI

Tableau 30 : Stratégies constituant la frontière d'efficacité (BRAF) à 10 ans

	Coût (€)	ΔCoût (€)	QALYs	ΔQALYs	RDCR (€/QALY)
Mono-TC-Anti-PD1	375 736		2,5		
Anti-PD1-Bi-TC	502 045	126 309	3,2	0.7	180 441

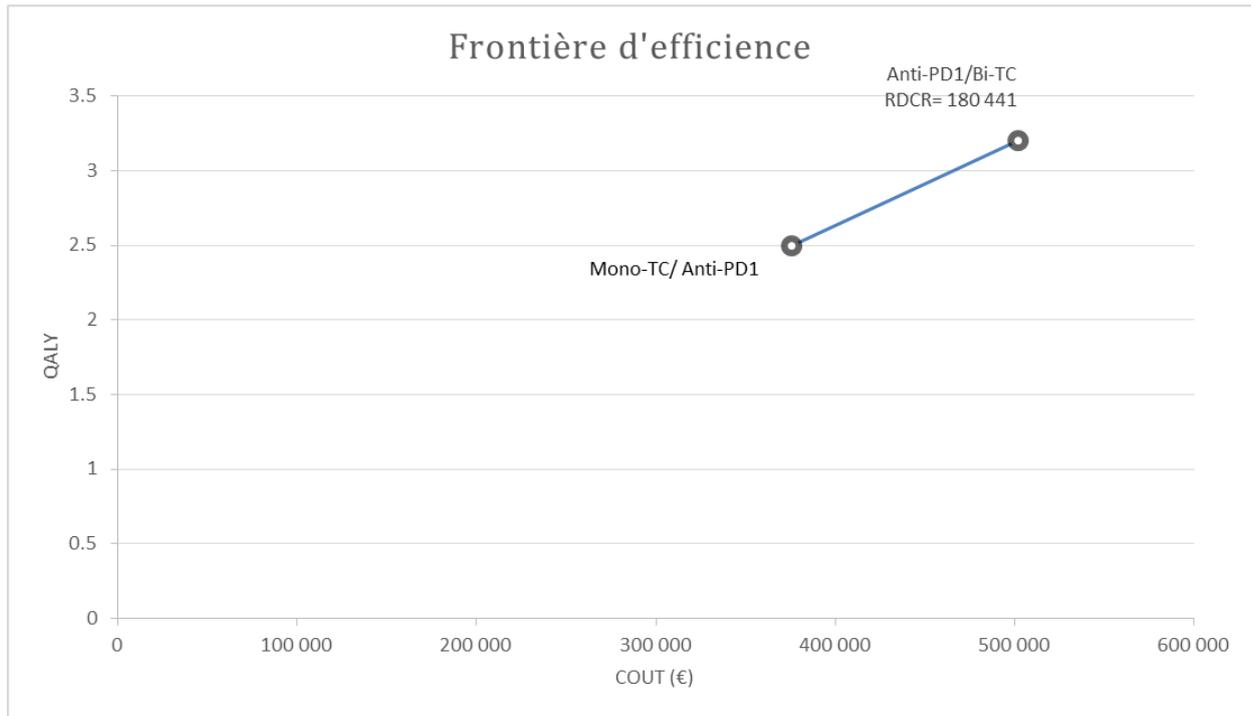


Figure 31 : Frontière d'efficacité des stratégies indiquées dans les patients atteints de MM porteurs de la mutation BRAF (HT=10 ans)

La Figure 32 présente la courbe d'acceptabilité multi-options. Des résultats similaires à la frontière d'efficacité sont observés : seules 2 stratégies semblent être efficaces jusqu'à un seuil de 800 000€. A un seuil de 150 000€, la stratégie Mono-TC→Anti-PD1 a près de 100% de chances d'être efficace. A partir d'un seuil fixé à 300 000€, la stratégie Anti-PD1→Bi-TC a 60% de chances d'être efficace.

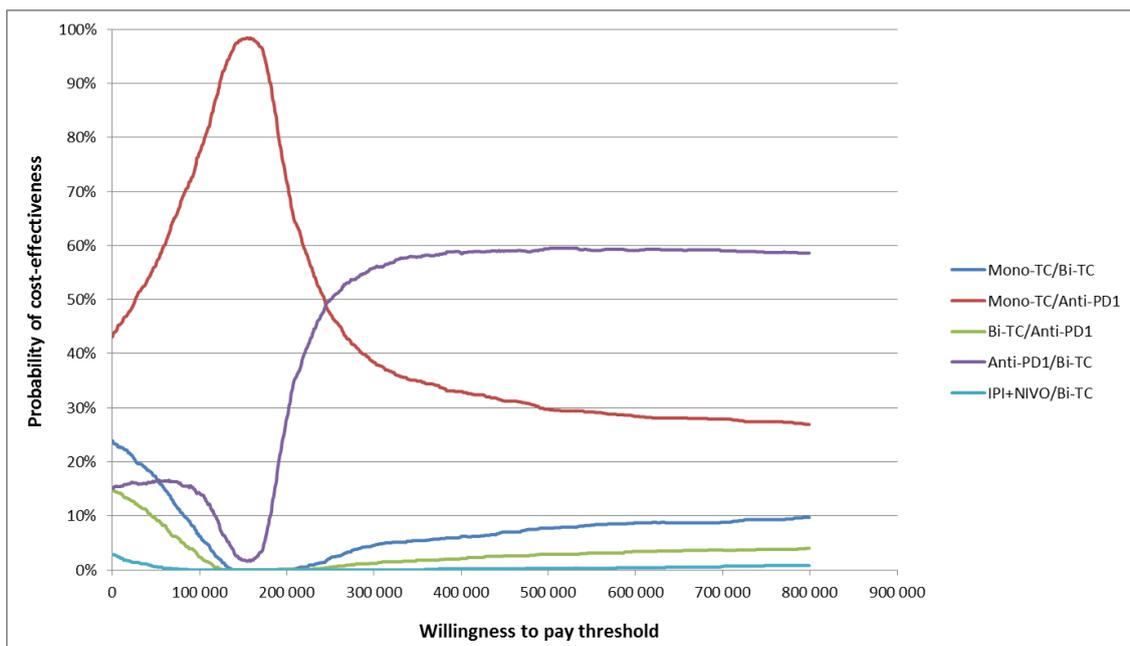


Figure 32 : Courbe d'acceptabilité multi-options (BRAF) à 10 ans

b) Population sauvage

Les 4 stratégies sont situées sur la frontière d'efficacité. Ainsi, dans l'analyse de référence, le RDCR des Anti-PD1 vs Chimiothérapies est de 136 255€ par QALY supplémentaire, il est de 115 960€ par QALY supplémentaire pour Ipilimumab vs Anti-PD1 et de 806 340€ par QALY supplémentaire pour l'association Nivolumab-Ipilimumab vs Ipilimumab (Tableau 31, Figure 33).

Tableau 31 : Stratégies constituant la frontière d'efficacité (SAUVAGE) à 10 ans

	Coût (€)	ΔCoût (€)	QALYs	ΔQALYs	RDCR (€/QALYs)
Chimiothérapie	151 475		1,1		
Anti-PD1	178 726	27 251	1,3	0,2	136 255
Ipilimumab	190 322	11 596	1,4	0,1	115 960
IPI+NIVO	351 590	161 268	1,6	0,2	806 340

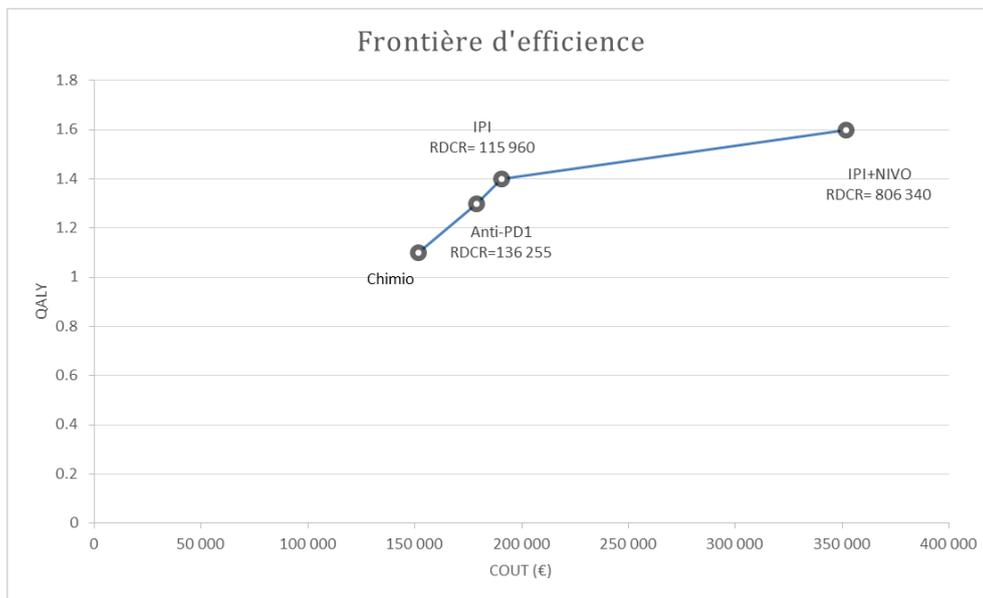


Figure 33 : Frontière d'efficacité des stratégies indiquées dans les patients atteints de MM non porteurs de la mutation BRAF (HT=10 ans)

La Figure 34 présente la courbe d'acceptabilité multi-options. Jusqu'à un seuil de 100 000€, la stratégie chimiothérapie → Immunothérapie a entre 75 et 50% de chances d'être efficace. Pour des seuils compris entre 100 000 et 200 000€, les stratégies Anti-PD1 et Ipilimumab ont entre 40 et 50% de chance d'être efficaces. Pour des seuils compris entre 200 000 et 600 000€, la stratégie Ipilimumab a entre 40 et 50% de chances d'être efficace. A partir d'un seuil fixé à 600 000€, la stratégie Ipilimumab+Nivolumab a entre 40 et 50% de chances d'être efficace.

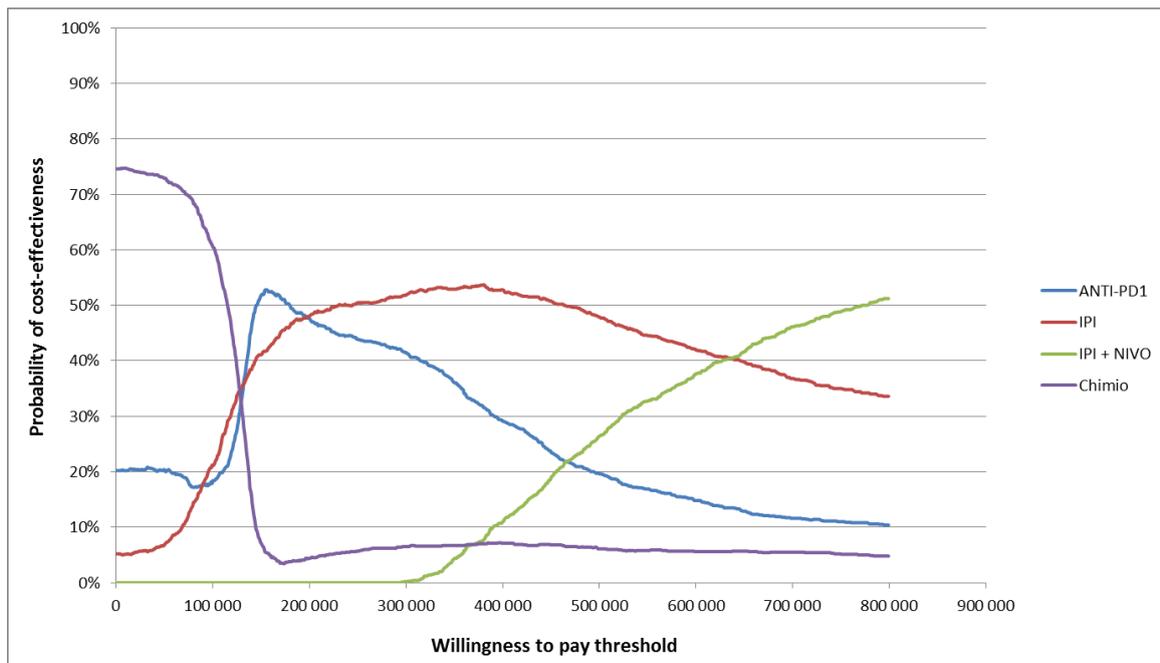


Figure 34 : Courbe d'acceptabilité multi-options (*SAUVAGE*) à 10 ans

5 Analyses de sensibilité

Concernant la **population BRAF**, les résultats issus des différentes analyses de sensibilité (horizon temporel de 5 et 15 ans, un taux d'actualisation fixé à 0%, distribution exponentielle) sont similaires à l'analyse de référence.

Concernant la **population sauvage**, les résultats issus des différentes analyses de sensibilité divergent entre les stratégies Anti-PD1 et Ipilimumab. Cependant, ces résultats peuvent s'expliquer : en effet à un horizon temporel de 5 ans, la différence de coût est augmentée et la différence d'efficacité est équivalente à celle obtenue à un horizon temporel de 10 ans, il est donc attendu que les anti-PD1 soient plus efficaces que l'Ipilimumab et dans ce cas le surcoût n'est pas compensé par une importante efficacité. A un horizon temporel de 15 ans, la différence d'efficacité est augmentée et la différence de coût est équivalente à celle obtenue à un horizon temporel de 10 ans. Il est donc attendu que l'Ipilimumab soit plus efficace et dans ce cas le surcoût est compensé par une importante efficacité.

Les résultats des analyses de sensibilité sont présentés en annexes (Table A 13 à Figure A 21).

L'analyse coût-efficacité, située en annexe, montre des résultats identiques pour la population sauvage (Table A 35, Figure A 23). Concernant la population BRAF, 3 séquences sont désormais sur la frontière d'efficacité (Table A 33) :

- Monothérapies ciblées → Anti-PD1 ;
- Monothérapies ciblées → Bithérapies ciblées ;
- Anti-PD1 → Bithérapies ciblées.

Le RDCR de **Mono-TC → Bi-TC vs Mono-TC → Anti-PD1** est de **599 660€** par année de vie supplémentaire, il est de **132 686€** par année de vie supplémentaire pour **Anti-PD1 → Bi-TC vs Mono-TC → Bi-TC** (Table A 34, Figure A 22). Les autres stratégies sont dominées, car plus chères et moins efficaces.

D. Discussion

Ce travail est la **première étude** présentant l'efficacité des différentes séquences de traitement indiquées chez les patients atteints de MM, au sein de la population porteuse de la mutation BRAF et de la population sauvage, en vie réelle, en France. L'espérance de vie des patients atteints de MM a augmenté de manière significative, elle a été démontrée au sein d'essais cliniques de phase III^{20-23, 27-29, 95} et atteignant aujourd'hui 23,6 mois [IC_{95%}: 21.2;26.6] en vie réelle¹¹⁷. En sus de ce bénéfice clinique important, la QdV semble être relativement stable au cours du temps. Le coût de la prise en charge du MM a fortement évolué passant de 1 634€⁴⁰ en 2004 à 269 682€¹¹⁷ [IC_{95%}: 244 196; 304 916] en 2017. Dans ce contexte, l'analyse de l'efficacité des séquences de traitement est essentielle. Actuellement, il n'existe pas de valeur seuils en France pour déterminer l'efficacité d'une stratégie. En effet, il est possible de quantifier le coût du gain en santé d'un traitement, mais il n'est pas licite de juger de l'acceptabilité de ce surcoût. Ainsi, en France les évaluations médico-économiques sont utilisées comme un **outil d'aide à la décision**.

Au sein de la population **BRAF**, seule 2 stratégies sont présentes sur la frontière d'efficacité. En effet, à un seuil de 150 000€, la stratégie Mono-TC→Anti-PD1 a près de 100% de chances d'être efficace. A partir d'un seuil fixé à 300 000€, la stratégie Anti-PD1→Bi-TC a 60% de chances d'être efficace. Le RDCR de la stratégie Anti-PD1→Bi-TC par rapport à la stratégie Mono-TC→Anti-PD1 est estimé à 180 441€/QALY.

Au sein de la population **SAUVAGE**, les 4 stratégies se trouvent sur la frontière d'efficacité. Pour des seuils compris entre 0 et 800 000€ seule la stratégie Chimiothérapie→Immunothérapies a plus de 50% de chances d'être efficace.

Ces résultats sont peu attendus au vu de la pratique clinique actuelle. De nombreuses études se sont intéressées à l'efficacité des traitements du MM, mais il est difficile de comparer les résultats de ce travail avec ceux de la littérature. En effet, ces études ont toutes été réalisées à partir des données d'essais cliniques, tenant compte uniquement de la 1^{ère} ligne de traitement et à l'étranger. Tout d'abord les données d'efficacité utilisées provenaient de méta-analyse en réseau afin de pouvoir réaliser des comparaisons indirectes entre les traitements. En effet, les essais cliniques ont la plupart du temps comparé les traitements deux à deux. Or, l'objectif d'une analyse de l'efficacité est de l'estimer pour **tous les comparateurs cliniquement pertinents**. D'autres part, l'efficacité des traitements est difficilement comparable entre 2 pays, pour lesquels les systèmes de santé peuvent être radicalement différents et où les coûts pris en compte dans l'analyse peuvent être sensiblement divergents. Néanmoins, ces différentes études ont fréquemment démontré l'efficacité des immunothérapies et rarement celle des thérapies ciblées.

La discordance des résultats en termes d'efficacité avec la littérature au sein de la population BRAF peut s'expliquer par l'évolution des recommandations de prise en charge de la maladie au cours des années. Bien qu'il réside une forte hétérogénéité entre les résultats, l'équivalence d'efficacité entre les stratégies Mono-TC→Anti-PD1 et Bi-TC→Anti-PD1 est à discuter. En effet, au début de la mise sur le marché

des innovations thérapeutiques, tous les patients porteurs de la mutation BRAF étaient traités par thérapies ciblées en 1^{ère} ligne de traitement. Or, depuis 2018 les patients porteurs de la mutation BRAF peuvent être traités par des anti-PD1 ou une association de thérapies ciblées en fonction de l'évolution de leur maladie⁹. La population BRAF qui était auparavant traitée par Mono-TC a donc été répartie en deux sous-populations :

- les patients ayant une évolution lente de la maladie sont traités par des Anti-PD1 en 1^{ère} ligne de traitement ;
- les patients ayant une évolution rapide de la maladie sont traités par une association de thérapies ciblées en 1^{ère} ligne de traitement.

Les patients aujourd'hui traités par des bithérapies ciblées en 1^{ère} ligne sont donc des patients de moins bons pronostics que ceux traités par Anti-PD1 en 1^{ère} ligne, ce qui peut expliquer la faible différence en termes d'efficacité entre les stratégies Mono-TC→Anti-PD1 et Bi-TC→Anti-PD1.

Toutefois, la pondération des patients a permis de s'affranchir des facteurs de confusion ayant un effet sur la survie des patients, l'évolution rapide de la maladie est corrélée à des variables ayant un fort impact sur l'évènement. Cependant la méthodologie utilisée n'a sélectionné que les **variables observables**.

D'autre part, le modèle qui a été réalisé n'est pas un modèle classique en oncologie. Les modèles réalisés utilisant la progression de la maladie ont dans la plupart des cas considérés que les patients étaient traités jusqu'à la progression de la maladie. L'état post-progression correspondait donc à un état pré-décès, pour lequel les coûts étaient moins importants et la QdV fortement dégradée. Or, dans ce travail, il a été choisi afin de modéliser les séquences de traitement d'utiliser le changement de ligne comme évènement intermédiaire et non la progression de la maladie. Les coûts et modalités de traitement en lignes suivantes sont inclus dans les modèles, mais sans que l'on dispose de détails sur les consommations de ressources il est difficile de comparer les études.

Néanmoins, cette étude comporte quelques limites. Premièrement, la perspective choisie n'est pas celle recommandée par la HAS, car il n'a pas été choisi de faire l'analyse avec une perspective collective. La prise en compte du reste à charge par le patient n'était pas disponible au sein de MelBase et une hypothèse sur ces dépenses aurait ajouté trop d'incertitude à la modélisation. De plus, la maturité des données d'efficacité diffère entre les traitements, la médiane de SG n'étant pas atteinte pour tous les traitements l'extrapolation repose donc sur une forte incertitude. Cependant les résultats ne sont pas modifiés dans les différentes analyses de sensibilité. Au sein de la population **BRAF**, seules les stratégies Mono-TC→Anti-PD1 et Anti-PD1→Bi-TC sont présentes sur la frontière d'efficacité. Au sein de la population **SAUVAGE**, les 4 stratégies sont sur la frontière d'efficacité. D'un point de vue méthodologique, bien que la pondération ait permis de s'affranchir de certains facteurs de confusion seuls les essais cliniques randomisés permettent l'équilibre de toutes les covariables, alors que la méthode IPW ne garantit l'équilibre que pour les covariables observées.

En conclusion, cette étude est la première à évaluer l'efficacité des différentes séquences de traitement de

l'intégralité des innovations thérapeutiques dans le MM, en vie réelle, en France. L'efficacité a été évaluée à partir de données cliniques (efficacité et utilité) et économiques collectées prospectivement en vie réelle, à partir de la plus grande cohorte française de patients atteints de MM. Ce travail est la première analyse comparant de façon directe tous les traitements du MM. Afin de réaliser une analyse comparative à partir de données observationnelles, une méthodologie peu classique a été réalisée afin de s'exempter des facteurs de confusion. Par la suite, un MME a permis d'extrapoler la survie et les coûts en utilisant les données individuelles des patients pondérés. Aujourd'hui, il existe un réel besoin d'évaluer l'efficacité à partir de données observationnelles. En effet, avec une survie largement augmentée, le suivi des essais cliniques est actuellement trop court. L'absence d'analyse de l'efficacité en vie réelle est corrélée à la difficulté méthodologique que génère l'utilisation de données observationnelles. L'adaptation des méthodes existantes permet néanmoins de réaliser facilement une analyse de l'efficacité à partir de données observationnelles.

Chapitre 5. Discussion et conclusion générales

A. Synthèse des résultats et limites de la thèse

La première partie de ce travail a permis d'estimer le coût de la prise en charge du MM depuis l'arrivée des innovations incluant les différentes lignes de traitement, en pratique courante. Un MME a permis d'extrapoler la survie et les coûts, en considérant, de manière dynamique, le risque individuel et les événements survenus pendant la période d'observation. Bien que les MME paramétriques soient relativement récents et rarement utilisés sur des données individuelles en économie de la santé à ce jour¹⁰⁸,¹⁰⁹, il nous semble être un outil statistique approprié pour une évaluation, en vie réelle, de la survie et des coûts chez les patients atteints d'un cancer avancé, avec les données des patients disponibles.

En 2017, le coût de la prise en charge du MM a été estimé à 269 682€ [IC_{95%}: 244 196; 304 916] par patient, soit un coût multiplié par 165 depuis 2004, essentiellement lié à l'augmentation des coûts de traitements, ainsi qu'à une survie prolongée. Ce calcul du coût n'est cependant pas exhaustif : en effet, si MelBase nous assure *a priori* un recueil exhaustif des ressources consommées au sein des centres participants, les ressources consommées en ville (pour la prise en charge des toxicités ne nécessitant pas une hospitalisation, les soins ambulatoires du mélanome) et les hospitalisations réalisées en dehors des centres participants n'ont pas fait l'objet d'un recueil de données. Les coûts calculés dans la Partie 2 sont donc probablement sous-estimés. Pour pallier à cela, nous envisageons d'utiliser les bases médico-administratives (BMA) qui regroupent toutes les consommations de soins faisant l'objet d'un remboursement. Ces informations sont collectées de manière pseudo-anonymisée. Il existe plusieurs BMA en France.

- **Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)** : il regroupe toutes les données d'hospitalisation, les prestations facturées selon le GHS du séjour incluant les suppléments de passage en réanimation, soins intensifs, surveillance continue et néonatalogie, ainsi que les paiements en sus des GHS essentiellement utilisés pour les médicaments et dispositifs médicaux onéreux, ATU et post-ATU.
- **Le Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)** : Créé en 1999 par la loi de financement de la Sécurité Sociale, le SNIIRAM réunit l'ensemble des organismes gérant un régime de base d'Assurance Maladie (régime général, régimes agricoles, indépendants, autres). Différentes informations sur les patients sont collectées, comme l'âge, le sexe, diagnostic de l'affection longue durée (ALD), commune et département de résidence et date de décès. Concernant la consommation de soins en ville, la totalité des prestations remboursées sont recueillies (actes médicaux, biologie, dispositifs médicaux, médicaments).
- **Le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC)** : Depuis 1968, le CépiDC produit annuellement la statistique des causes médicales de décès en France, la diffusion

des données et les études et recherches sur les causes médicales de décès.

L'article 193 de la loi de modernisation de notre système de santé de janvier 2016 est à l'origine de la mise en place du **Système National des Données de Santé (SNDS)**. Il est composé :

- des données de l'Assurance Maladie (base SNIIRAM) ;
- des données des hôpitaux (base PMSI) ;
- des causes médicales de décès (base du CépiDC) ;
- des données « médico-sociales » des maisons départementales des personnes handicapées;
- d'un échantillon de données en provenance des organismes d'Assurance Maladie complémentaire.

Le SNDS permet d'avoir un recueil exhaustif des consommations de soins, cependant, il ne contient aucune information clinique. En effet, il n'est pas possible de connaître les résultats des examens réalisés par le patient.

Afin de pouvoir tenir compte des caractéristiques cliniques, ainsi que des réponses aux traitements, à partir des données de MelBase, tout en étant exhaustif sur les consommations de soins à partir des données du SNIIRAM, il serait intéressant de réaliser un appariement de ces données. Cet appariement permettrait de calculer un coût plus exhaustif des ressources consommées par les patients atteints de MM, en particulier les coûts liés à la prise en charge des toxicités induites par les traitements.

En outre, la question de la représentativité des centres MelBase et des patients inclus dans la cohorte fait régulièrement l'objet de questionnements. Aussi, il serait intéressant de développer sur un algorithme de sélection de tous les patients atteints de MM en France à partir des données du SNDS, puis de l'apparier (ou d'identifier le sous-groupe de patients inclus dans MelBase) pour estimer la proportion de patients atteints de MM couverts par MelBase en France et leur représentativité. Cette analyse nous permettra ensuite de corriger la survie et le coût moyen de prise en charge à l'ensemble des patients atteints de MM en France, et ainsi de calculer l'impact budgétaire de la mise sur le marché des innovations dans le mélanome.

La deuxième partie de la thèse a permis d'évaluer la QdV des patients atteints de MM en pratique clinique courante depuis l'arrivée des immunothérapies et des thérapies ciblées, et plus spécifiquement l'impact du changement de ligne sur l'évolution de la QdV. Cette étude a montré que la QdV semble être relativement stable au cours du temps avec, cependant une diminution statistiquement significative du score de QdV au moment du changement de ligne, bien que la baisse observée ne soit pas cliniquement significative.

En oncologie au stade avancé, les EME sont souvent réalisées en utilisant un modèle à 3 états, modélisant l'évolution du patient selon la progression de la maladie et la survenue du décès. Afin d'estimer le nombre de QALY total, le temps passé dans chaque état est pondéré par l'utilité associée à chaque état de santé. Compte-tenu du fait qu'environ la moitié des patients sont désormais traités par une seconde ligne de traitement, une estimation des scores de QdV estimé à partir d'un modèle mixte prenant

en compte certaines données manquantes et la corrélation intra-patient nous a permis d'avoir des estimations robustes des scores de QdV et d'utilité aussi bien en 1^{ère} ligne, mais également pour les lignes suivantes de traitement, ce qui est rarement fait. On trouve généralement pour les états post-progression des données issues de la littérature ou des données d'utilité fournies par des experts.

De plus, il a été montré que la QdV était dégradée principalement sur la période pré-décès⁷⁰ (dans le mois ou les 3 mois précédent le décès), au moment où la maladie progresse le plus. Avec une dégradation importante de l'état du patient sur cette période, les données manquantes peuvent ne pas être manquantes au hasard (MNAR). Il est important de disposer de la totalité des données jusqu'au décès afin de diminuer le taux de ces données manquantes, cependant il est peu probable de réussir à recueillir 100% des données de QdV jusqu'au décès du patient. C'est pour cela, qu'un PMM a été réalisé afin de tenir compte de ce type de données manquantes, cette méthode est rarement utilisée lors de l'analyse de la QdV, elle permet de donner une évaluation robuste de l'évolution de la QdV en présence de données MNAR.

Afin de capter la désutilité associée à la période pré-décès différentes méthodes se sont intéressées à la prise en compte de cette période dans la valorisation de la QdV.

La méthode *Time to death* présentée par Hatswell et al⁷⁰ analyse les données de QdV en tenant compte du délai avant le décès, et non de la progression de la maladie. Pour cela, la période prédécès est divisée en différentes périodes ; la QdV au sein de ces différentes périodes est estimée puis pondérée par la probabilité d'être en vie à chaque temps. Bien que cette méthode tienne compte de l'évolution de l'utilité avant le décès, elle ne tient pas compte de la progression de la maladie or, comme présenté dans le Chapitre 3 de ce travail, la progression de la maladie a un impact tant sur l'évolution au cours du temps que sur le score de QdV.

Il est donc intéressant de proposer un modèle mixte tenant compte de la progression ainsi que du *Time to death*. Cette approche divise les patients en 2 groupes :

- patients dont la maladie a progressé ;
- patients dont la maladie n'a pas progressé.

La méthode du *Time to death* est alors appliquée au sein de chacun des groupes.

Ces différentes propositions méthodologiques sont aujourd'hui très peu utilisées, seuls quelques avis déposés auprès du NICE (*National Institute for health and Care Excellence*) ont utilisé cette méthodologie. Il serait intéressant de développer l'usage de ces méthodes afin de pouvoir les intégrer dans des modèles plus complexes.

Mais aujourd'hui, la maladie post-progression est plus longue en raison de l'arrivée de médicaments innovants, de sorte que la période précédant la mort ne représente qu'une faible proportion de la maladie post-progression. Le poids de la période pré-décès est donc limité dans les états « post-progression » ou « lignes suivantes ».

Les 2 premières parties de ce travail ont permis d'estimer le coût et la QdV des patients atteints de MM.

A partir de ces résultats, l'efficacité des immunothérapies et des thérapies ciblées dans le MM a été évaluée en vie réelle, en France. Les EME sont un outil d'aide à la décision incluant dans l'analyse la totalité des traitements disponibles. Afin de réaliser une analyse comparative à partir de données observationnelles, une méthodologie peu classique a été réalisée afin de s'exempter ou de limiter les facteurs de confusion. Par la suite, un MME a permis d'extrapoler la survie et les coûts en utilisant les données individuelles des patients pondérés.

Au sein de la population **BRAF**, seules les stratégies Mono-TC→Anti-PD1 et Anti-PD1→Bi-TC sont présentes sur la frontière d'efficacité. Le RDCR de la stratégie Anti-PD1→Bi-TC par rapport à la stratégie Mono-TC→Anti-PD1 est estimé à 180 441€/QALY.

Au sein de la population **SAUVAGE**, les 4 stratégies sont sur la frontière d'efficacité. Pour des seuils compris entre 0 et 800 000€, seule la stratégie Chimiothérapie→Immunothérapie a plus de 50% de chance d'être efficace.

Ce travail a permis de réaliser la 1^{ère} EME tenant compte de la totalité des innovations et incluant les séquences de traitement en vie réelle, en France. Malgré les différentes méthodologies mises en place pour réduire les biais, il subsiste en vie réelle une hétérogénéité, bien que la randomisation reste la méthode de choix pour comparer l'efficacité des traitements, il est difficilement envisageable de pouvoir disposer un jour d'essais cliniques pragmatiques de séquences de traitement concurrents avec un critère de jugement robuste et des données matures. De plus, compte-tenu de l'arrivée séquentielle des traitements au cours du temps, la durée de suivi des patients est différente au sein de chaque stratégie. Les données utilisées pour l'analyse de l'efficacité présentent des degrés de maturité variable et il sera important de voir si les résultats se confirment avec un suivi plus long.

En présence d'un suivi court et hétérogène, il est souvent nécessaire d'extrapoler la survie et les coûts lors de la réalisation d'EME. Même si les modèles utilisés dans ce travail semblent présenter de nombreux avantages par rapport aux approches standards, il demeure difficile de trouver une approche optimale pour extrapoler les données de survie des innovations thérapeutiques. Il a été identifié plusieurs perspectives d'amélioration de ces méthodes.

B. Perspectives méthodologiques

La difficulté méthodologique majeure des EME est liée à l'extrapolation de la survie et des coûts. En raison d'une durée de suivi hétérogène entre les patients, le calcul des coûts sur la vie entière nécessite le plus souvent de recourir à des méthodes de modélisation reposant sur des hypothèses d'extrapolation des données à court terme.

La première problématique est liée à l'extrapolation paramétrique des coûts. En effet, comme expliqué dans le Chapitre 2, il est recommandé par la HAS d'estimer les coûts sur un horizon temporel vie entière, et donc d'extrapoler au-delà de la date de dernières nouvelles du patient ayant le plus long suivi. Lors de

l'extrapolation, il est fait l'hypothèse d'un coût constant dans le temps. En effet, un coût moyen « observé » est calculé à chaque cycle et multiplié par la durée de vie dans l'état. Cependant, certains coûts peuvent être plus importants au début de la maladie, d'autres plus importants en fin de vie. Dans le cas du mélanome métastatique, les patients traités par Ipilimumab au sein de la cohorte MelBase reçoivent en moyenne 3 injections en 1^{ère} ligne de traitement (range : 1-4). De plus, les toxicités apparaissant sous immunothérapie surviennent principalement les 3 premiers mois suivant la mise sous traitement, les patients sont donc plus hospitalisés et le coût d'hospitalisation est augmenté.

Il serait intéressant de développer une méthodologie tenant compte de l'évolution des coûts dans le temps et attribuant un coût différent à chaque cycle, qui sera donc plus représentatif de la réelle consommation de soins. Les méthodologies actuelles d'extrapolation reposent sur une extrapolation de la survie à laquelle on multiplie un coût moyen/cycle, ils sont donc extrapolés mais ne sont pas représentatifs des coûts réels engagés à cette période de suivi.

Aujourd'hui, les innovations thérapeutiques en oncologie, et en particulier les immunothérapies ont complètement modifier la « cinétique » de décès des patients, et on observe pour ces traitements, un plateau sur les courbes de KM de patients qui semblent « guéris » de leur cancer. D'un point de vue statistique, cela se traduit par une complexification de la fonction de risque de décès des patients. Le recours aux distributions d'extrapolations « classiques » n'est donc plus forcément adapté. En effet, on observe une augmentation de la fonction de risque de décès au début de la courbe de KM expliquée par des formes graves de la maladie, suivie par une diminution à long terme de cette fonction de risque dans les temps tardifs chez les patients répondeurs aux traitements, voir une stabilisation de la courbe de survie (aussi appelé « plateau »). Les 6 distributions paramétriques « classiques » (Exponentielles, Weibull, Gompertz, Log Normal, Log Logistic et *generalized gamma*) sont limitées pour saisir les changements de risques au cours du temps. Il devient donc important de s'intéresser à des méthodologies d'extrapolation tenant compte des changements de risques au cours du temps afin de modéliser différentes pentes.

Les modèles d'extrapolation plus complexes comme les modèles paramétriques flexibles¹³² et les *cure models*¹³³ peuvent être des alternatives intéressantes. Ouwens et al.¹³⁴ ont présenté et testé différents types de modélisations afin de déterminer le modèle le plus fiable pour extrapoler la survie des patients traités par immunothérapies en oncologie.

Le modèle paramétrique flexible permet de modéliser les changements de risque au cours du temps. Ainsi, la courbe de KM est divisée en différentes fractions séparées par des « nœuds » et à chaque fraction est associée une distribution paramétrique différente.

Les *cure models* se divisent en 2 types :

- les *mixture cure models* : les patients sont ici divisés en 2 groupes, les patients qui sont guéris et ceux qui sont toujours à risque de présenter l'évènement.
- les *non-mixture cure models* : ici, c'est la fonction de risque qui décroît au cours du temps, ainsi le risque de décès se rapproche de 0 au cours du temps.

Ouwens et al. ont estimé que les *mixture cure models* permettent de donner la meilleure prédiction de la survie à long terme.

Ces différents modèles permettent de tenir compte de l'évolution du risque de décès dans le temps mais, ils analysent la cohorte dans sa globalité et ne tiennent donc pas compte de l'hétérogénéité des caractéristiques cliniques des patients. Il serait intéressant d'intégrer les méthodologies faisant évoluer la fonction de risque dans le temps à la modélisation multi-états présentée dans ce travail.

Aujourd'hui, la prise en compte d'une évolution au cours du temps de la fonction de risque est importante dans le cas des cancers avancés traités par les innovations thérapeutiques, elle l'est d'autant plus lorsque l'on s'intéresse au cancer à des stades plus précoces.

Aujourd'hui, les traitements du MM sont également indiqués en adjuvant dans le traitement du mélanome après la chirurgie au stade IIIA, IIIB, IIIC où une partie des patients seront guéris de la maladie.

C. Perspectives cliniques

Le mélanome est principalement diagnostiqué précocement (84% des patients sont diagnostiqués au stade I, 9% au stade II/III et 4% au stade IV)⁶. Comme décrit dans le Chapitre 1 de ce travail de thèse, la gravité de ce cancer relève de son évolution et de son potentiel métastatique. Il semble important de traiter la maladie aux stades précoces afin d'empêcher l'évolution vers le stade IV.

L'objectif d'un traitement adjuvant est de traiter la maladie en complément de la chirurgie et de diminuer le risque de récurrence et d'évolution métastatique. A un stade régional, le risque de récurrence du mélanome est élevé, le taux de récurrence à 5 ans pour les stades IIIA, IIIB et IIIC est de 37%, 68% et 89% respectivement¹³⁵.

Les différentes stratégies indiquées dans le mélanome métastatique ont montré leur efficacité dans le traitement en adjuvant du mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ayant subi une résection complète, au travers d'essais cliniques de phase III. Les traitements étaient administrés sur une durée maximale de 12 mois, ou jusqu'à une nouvelle récurrence ou une toxicité non-acceptable. Le critère de jugement principal était la survie sans récurrence (SSR). Le Tableau 32 rassemble les résultats d'efficacité des différents essais.

⁶ NIH : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>

Tableau 32 : Résultats d'efficacité en termes de SSR selon les différents traitements

Traitement étudié	Comparateur	Médiane de suivi (Mois)	HR ¹ SSR
Nivolumab ¹³⁶ OPDIVO®	Ipilimumab	19,5	HR=0,65 IC _{95%} [0,51 ; 0,83]
Pembrolizumab ¹³⁷ KEYTRUDA®	Placebo	15.1	HR=0,57 IC _{95%} [0,43 ; 0,74]
Dabrafenib+Cobimetinib ¹³⁸ MEKINIST®	Placebo	33.6	HR=0,47 IC _{95%} [0,39 ; 0,58]

¹HR=Hazard ratio

La HAS a rendu 2 avis de transparence pour les stratégies Opidvo® et Mekinist®, le SMR des 2 stratégies a été jugé comme important et l'ASMR comme modérée (ASMR III). Cependant, la HAS a souligné l'immaturation des données des essais cliniques, notamment sur le critère de la survie globale. En effet, il subsiste de nombreuses incertitudes concernant le devenir des patients traités en adjuvant.

Dans le cadre de ce travail de thèse, les analyses ont été réalisées à partir de patients naïfs de tout traitement systémique. Or, aujourd'hui, une partie des patients sont diagnostiqués au stade IIIA, IIIB, IIIC sont traités par une thérapie adjuvante. La Figure 35 présente les principales incertitudes concernant l'évolution des patients atteints de mélanome traités en adjuvant.

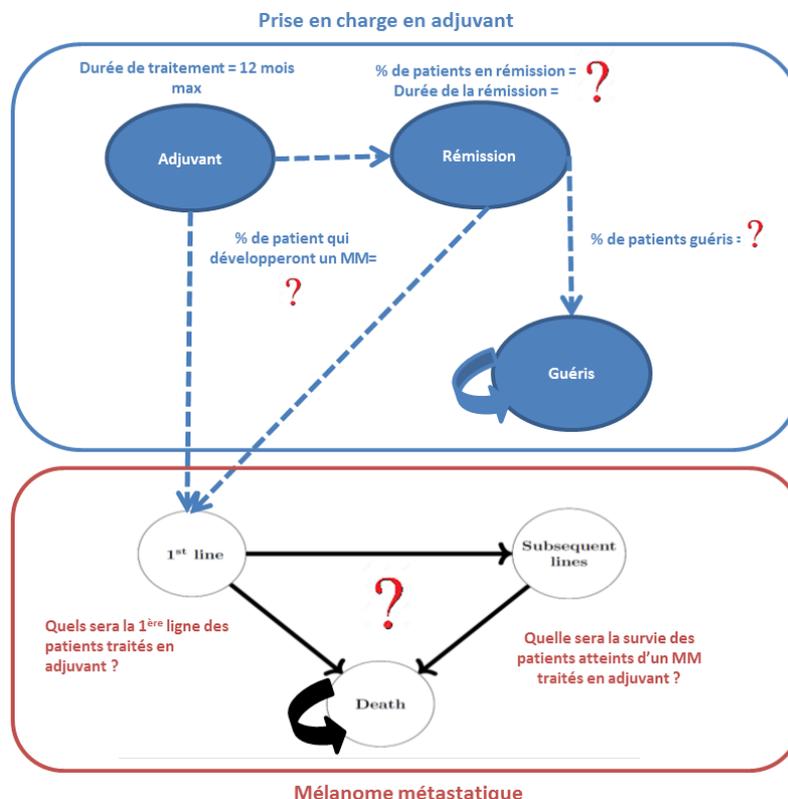


Figure 35 : Incertitudes concernant l'évolution des patients traités en adjuvant

Il serait intéressant d'évaluer l'efficacité de ces différents traitements cependant, les données d'efficacité étant immatures, il réside un besoin de données à long terme en vie réelle. La cohorte MelBase inclut aujourd'hui des patients adjuvants.

Le travail d'évaluation clinique et économique d'une stratégie de prise en charge n'est donc jamais terminé. Il doit se faire nécessairement lors de l'apparition et de la diffusion de l'innovation, afin d'une part de lever les incertitudes qui demeurent au moment de la mise en œuvre initiale malgré l'évaluation initiale et d'autre part intégrer les changements imprévisibles survenant après celle-ci.

En plus des résultats cliniques et économiques, ce travail de thèse souligne l'importance de travailler sur des données observationnelles. Avec l'arrivée précoce des traitements en oncologie et l'augmentation du suivi des patients (liée à une durée prolongée du traitement), il y a une demande croissante d'évaluations en vie réelle afin d'apporter des données de survie globale plus matures. Les outils méthodologiques des EME menés en parallèle des essais cliniques ne semblent plus adaptés aux données observationnelles. Il devient donc nécessaire d'appliquer des méthodes plus complexes. Les EME requièrent l'analyse de données multiples incluant l'évaluation :

- de données de survie, nécessitant une réflexion autour de l'évolution de la fonction de risque dans le temps, la prise en compte d'évènements compétitifs multiples, ainsi que l'utilisation de méthodes d'extrapolation ;
- de données économiques, nécessitant d'optimiser les méthodes d'extrapolation actuelles ;
- de données d'utilités, nécessitant de connaître les différentes méthodologies d'analyses des données longitudinales ;
- de l'efficacité, nécessitant de réaliser une approche comparative, qui est difficile dans le cas de l'utilisation de données observationnelles, et qui requiert l'utilisation de méthodes d'ajustements complexes.

Dans un contexte actuel où la régulation des dépenses de santé est un enjeu majeur, les EME en tant qu'outils d'aide à la décision, ont une place importante. Les innovations thérapeutiques en oncologie ont grandement augmenté la survie à long terme des patients, nécessitant l'utilisation de données observationnelles matures et soulevant de nombreuses difficultés méthodologiques. La réalisation d'EME implique des compétences multiples (économiques, épidémiologiques, cliniques), et au vu de la particularité des données utilisées, des compétences statistiques poussées sont nécessaires. La recherche méthodologique en économie de la santé est à développer afin de procurer des outils d'aide à la décision fiables et non biaisés.

Références

1. Chapman BPB, Einhorn LH, Meyers ML, et al: Phase III Multicenter Randomized Trial of the Dartmouth Regimen Versus Dacarbazine in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 17:2745–2751, 1999
2. INCa (Institut National pour le Cancer): Les cancers en France. 2017
3. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, et al: Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol* 27, 2009
4. Haute Autorité de Santé: Mélanome cutané1–44, 2012
5. INCa: Mélanome cutané métastatique Rapport intégral, 2013
6. De DESP, Mol T, Pour C, et al: Programme INCa pour la détection prospective des biomarqueurs émergents dans le cancer du poumon , le cancer colorectal et le mélanome : une nouvelle approche pour un accès rapide aux thérapies ciblées, 2010
7. Keith T. Flaherty, Igor Puzanov KBK: Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 809–819, 2010
8. Chen DS, Mellman I: Review Oncology Meets Immunology : The Cancer-Immunity Cycle1–10, 2013
9. INCa (Institut National pour le Cancer): TRAITEMENTS DU MÉLANOME AVANCÉ Stratégies thérapeutiques en 1ère et 2ème ligne des mélanomes de stade III inopérables ou IV en fonction du statut mutationnel BRAF V6001–16, 2018
10. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, et al: Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26:v126–v132, 2015
11. Zhang J, Yang PL, Gray NS: Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nature* 9:28–39, 2009
12. Poulidakos PI, Rosen N: Minireview Mutant BRAF Melanomas — Dependence and Resistance Minireview. *Cancer Cell* 19:11–15, 2011
13. Shi H, Hugo W, Kong X, et al: Acquired Resistance and Clonal Evolution in Melanoma during BRAF Inhibitor Therapy. *Am Assoc cancer Res* , 2013
14. Shi H, Moriceau G, Kong X, et al: Melanoma whole-exome sequencing identifies V600E B-RAF amplification-mediated acquired B-RAF inhibitor resistance. *Nat Commun* 3:724–728, 2012
15. Nazarian R, Shi H, Wang Q, et al: Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature* 468:973–977, 2010
16. Trunzer K, Pavlick AC, Schuchter L, et al: Pharmacodynamic Effects and Mechanisms of Resistance to Vemurafenib in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 31, 2013
17. Villanueva J, Vultur A, Lee JT, et al: Acquired Resistance to BRAF Inhibitors Mediated by aRAF Kinase Switch in Melanoma Can Be Overcome by Cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. *Cancer Cell*

18:683–695, 2010

18. Finn L, Markovic SN, Joseph RW: Therapy for metastatic melanoma: the past , present , and future. BMC Med , 2012

19. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al: Distinct Sets of Genetic Alterations in Melanoma. N Engl J Med 2135–2147, 2005

20. Long G V, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al: Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med 371:1877–88, 2014

21. Hauschild A, Grob JJ, Demidov L V., et al: Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 380:358–365, 2012

22. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Eng J Med 364:2507–2516, 2011

23. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al: Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 17:1248–1260, 2016

24. Boussebart L: Inhibiteurs de BRAF dans le traitement du cancer : Contribution à l'étude des mécanismes de résistance et des effets secondaires paradoxaux, 2014

25. Livingstone E, Zimmer L, Vaubel J, et al: BRAF , MEK and KIT inhibitors for melanoma : adverse events and their management. chinese Clin Oncol 3, 2014

26. Wolchok J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al: Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 1345–1356, 2017

27. Robert C, Long G V., Brady B, et al: Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. N Engl J Med 372:320–330, 2015

28. Robert C, Schachter J, Long G V., et al: Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 372:2521–2532, 2015

29. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 364:2517–2526, 2011

30. Weber JS, Yang JC, Atkins MB, et al: Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. J Clin Oncol Clin 33, 2015

31. Haute autorité de santé: Choix méthodologiques pour l' évaluation économique à la HAS, 2011

32. McCarron CE, Ernst S, Cao JQ, et al: Population-based estimates of survival and cost for metastatic melanoma. Curr Oncol 22:326–332, 2015

33. Lebbe C, Lorigan P, Ascierto P, et al: Treatment patterns and outcomes among patients diagnosed with unresectable stage III or IV melanoma in Europe: A retrospective, longitudinal survey (MELODY study). Eur J Cancer 48:3205–3214, 2012

34. Bastholt L, Marie I, Kroll J: High-dose interleukin-2 and interferon as first-line immunotherapy for metastatic melanoma : long-term follow-up in a large unselected Danish patient cohort. Eur J Cancer

115:61–67, 2019

35. Mangana J, Cheng PF, Kaufmann C, et al: Multicenter , real-life experience with checkpoint inhibitors and targeted therapy agents in advanced melanoma patients in Switzerland. *Melanoma Res* 358–368, 2018
36. Gaudy-marqueste C, Dussouil AS, Carron R, et al: Survival of melanoma patients treated with targeted therapy and immunotherapy after systematic upfront control of brain metastases by radiosurgery. *Eur J Cancer* 84:44–54, 2017
37. Jochems A, Schouwenburg MG, Leeneman B, et al: Dutch Melanoma Treatment Registry : Quality assurance in the care of patients with metastatic melanoma in the Netherlands. *Eur J Cancer* 72:156–165, 2017
38. Kim H, Comey S, Hausler K, et al: A real world example of coverage with evidence development in Australia - ipilimumab for the treatment of metastatic melanoma. *J Pharm Policy Pract* 11:1–9, 2018
39. Depenni R, Rosa F De, Greco S, et al: Dabrafenib – trametinib combination in ‘ field-practice ’: an Italian experience. *Futur Oncol* , 2017
40. Chevalier J, Bonastre J, Avril M-F: The economic burden of melanoma in France: assessing healthcare use in a hospital setting. *Melanoma Res* 18:40–46, 2008
41. Maio M, Ascierto P, Testori A, et al: The cost of unresectable stage III or stage IV melanoma in Italy. *J Exp Clin Cancer Res* 31:91, 2012
42. Reyes C, Dacosta S, Linke R, et al: The burden of metastatic melanoma : treatment patterns , healthcare use (utilization), and costs. *Melanoma Res* 159–166, 2013
43. Franken MG, Leeneman B, Jochems A, et al: Real-world healthcare costs of ipilimumab in patients with advanced cutaneous melanoma in The Netherlands. *Anticancer Drugs* 1–10, 2018
44. Fernandes J, Bregman B, Combemale P, et al: Hospitalisation costs of metastatic melanoma in France ; the MELISSA study (MELAnoma In hoSpital coSts Assessment). *BMC Health Serv Res* 1–13, 2017
45. Elliott TM, Whiteman DC, Olsen CM, et al: Estimated Healthcare Costs of Melanoma in Australia Over 3 Years Post-Diagnosis. *Appl Health Econ Health Policy* , 2017
46. Chang CL, Schabert VF, Munakata J, et al: Comparative healthcare costs in patients with metastatic melanoma in the USA. *Melanoma Res* 25:312–320, 2015
47. EuroQol Group: EQ-5D-3L User Guide Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument30:1–67, 2015
48. Chevalier J, De Pouvourville G: Valuing EQ-5D using Time Trade-Off in France. *Eur J Heal Econ* 14:57–66, 2013
49. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al: The European Organization for Research and Treatment for Use in International Clinical Trials in Oncology85:365–376, 1993
50. Cormier JN, Davidson L, Xing Y, et al: Measuring Quality of Life in Patients With Melanoma: Development of the FACT–Melanoma Subscale. *J Support Oncol* 33:139–145, 2005

-
51. Cella BDF, Tulskey DS, Gray G, et al: The Functional Assessment of Cancer Therapy Scale: Development and Validation of the General Measure By. *J Clin Oncol* 11:570–579, 1993
 52. Long G V., Atkinson V, Ascierto PA, et al: Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: Results from the phase III CheckMate 066 study. *Ann Oncol* 27:1940–1946, 2016
 53. Petrella TM, Robert C, Richtig E, et al: Patient-reported outcomes in KEYNOTE-006, a randomised study of pembrolizumab versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *Eur J Cancer* 86:115–124, 2017
 54. Revicki D a, van den Eertwegh AJM, Lorigan P, et al: Health related quality of life outcomes for unresectable stage III or IV melanoma patients receiving ipilimumab treatment. *Health Qual Life Outcomes* 10:66, 2012
 55. Schadendorf D, Amonkar MM, Milhem M, et al: Functional and symptom impact of trametinib versus chemotherapy in BRAF V600E advanced or metastatic melanoma: Quality-of-life analyses of the METRIC study. *Ann Oncol* 25:700–706, 2014
 56. Schadendorf D, Larkin J, Wolchok J, et al: Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. *Eur J Cancer* 82:80–91, 2017
 57. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, et al: Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): Results of a phase 3, open-l. *Lancet Oncol* 16:1389–1398, 2015
 58. Dreno B, Ascierto PA, Atkinson V: Health-related quality of life impact of cobimetinib in combination with vemurafenib in patients with advanced or metastatic BRAF V600 mutation – positive melanoma. *Br J Cancer* 777–784, 2018
 59. Donia M, Kimper-Karl ML, Hoyer KL, et al: The majority of patients with metastatic melanoma are not represented in pivotal phase III immunotherapy trials. *Eur J Cancer* 74:89–95, 2017
 60. Beutel ME, Fischbeck S, Binder H, et al: Depression, anxiety and quality of life in long-term survivors of malignant melanoma: A register-based cohort study. *PLoS One* 10:1–12, 2015
 61. Schubert-Fritschle G, Schlesinger-Raab A, Hein R, et al: Quality of life and comorbidity in localized malignant melanoma: Results of a German population-based cohort study. *Int J Dermatol* 52:693–704, 2013
 62. Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, et al: Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *Br J Cancer* 101:387–9, 2009
 63. Tromme I, Devleeschauwer B, Beutels P, et al: Health-related quality of life in patients with melanoma expressed as utilities and disability weights. *Br J Dermatol* 171:1443–1450, 2014
 64. EMA: Guideline on missing data in confirmatory clinical trials, 2011
 65. FDA: The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials. 2010

-
66. Bottomley A, Pe M, Sloan J, et al: Analysing data from patient-reported outcome and quality of life endpoints for cancer clinical trials: a start in setting international standards. *Lancet Oncol* 17:e510–e514, 2016
67. Pen C Le, Lévy P: L'évaluation médico-économique: Concepts et méthodes
68. Beck JR, Pauker SG: The Markov Process in Medical Prognosis. *Med Decis Mak* , 1983
69. Kohn CG, Zeichner SB, Chen Q, et al: Cost-Effectiveness of Immune Checkpoint Inhibition in BRAF Wild-Type Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 35, 2017
70. Hatswell AJ, Pennington B, Pericleous L, et al: Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. *Health Qual Life Outcomes* 12:140, 2014
71. Curl P, Vujic I, Van 't Veer LJ, et al: Cost-effectiveness of treatment strategies for BRAF-mutated metastatic melanoma. *PLoS One* 9:1–9, 2014
72. Shih V, Ten Ham RM, Bui CT, et al: Targeted therapies compared to dacarbazine for treatment of brafv600e metastatic melanoma: A cost-effectiveness analysis. *J Skin Cancer* 2015, 2015
73. Delea TE, Amdahl J, Wang A, et al: Cost Effectiveness of Dabrafenib as a First-Line Treatment in Patients with BRAF V600 Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma in Canada. *Pharmacoeconomics* , 2014
74. Meng Y, Hertel N, Ellis J, et al: The cost-effectiveness of nivolumab monotherapy for the treatment of advanced melanoma patients in England. *Eur J Heal Econ* 19:1163–1172, 2017
75. Pike E, Hamidi V, Saeterdal I, et al: Multiple treatment comparison of seven new drugs for patients with advanced malignant melanoma : a systematic review and health economic decision model in a Norwegian setting. *BMJ Open* 1–17, 2017
76. Oh, Anna ;Dang, M Tran; Leann CM: Cost-Effectiveness of Nivolumab-Ipilimumab Combination Therapy Compared with Monotherapy for First-Line Treatment of Metastatic Melanoma in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* 23, 2017
77. Matter-Walstra K, Braun R, Kolb C, et al: A cost-effectiveness analysis of trametinib plus dabrafenib as first-line therapy for metastatic BRAF V600-mutated melanoma in the Swiss setting. *Br J Dermatol* 173:1462–1470, 2015
78. Miguel LS, Lopes FV, Pinheiro B, et al: Cost Effectiveness of Pembrolizumab for Advanced Melanoma Treatment in Portugal. *Value Heal* 20:1065–1073, 2017
79. Wang, Jingshu; Bartosz, Chmielowski; Frank Xiaoqing Liu, James, Pellissier; J Kendall, Stevinson; Ruifeng X: Cost-Effectiveness of Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Ipilimumab-Naïve Patients with Advanced Melanoma in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* 23, 2017
80. Barzey V, Atkins MB, Garrison LP, et al: Ipilimumab in 2nd line treatment of patients with advanced melanoma : a cost-effectiveness analysis. *J Med Econ* 16:202–212, 2013
81. F. Stephen, Hodi.; Steven JODFM: Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 711–723, 2010

-
82. Bohensky MA, Pasupathi K, Hons B, et al: A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab Compared with Ipilimumab for the Treatment of BRAF Wild-Type Advanced Melanoma in Australia. *Value Heal* 19:1009–1015, 2016
83. Haute autorité de santé: Efficience de la prise en charge par l'assurance maladie de la spécialité Yervoy (ipilimumab) dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique), 2018
84. Haute autorité de santé: Efficience de la prise en charge par l'assurance maladie de la spécialité OPDIVO (nivolumab) dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique)33:1–64, 2016
85. Haute autorité de santé: Efficience de la prise en charge par l'assurance maladie de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique), 2016
86. Haute autorité de santé: Efficience de la prise en charge par l'assurance maladie de la spécialité MEKINIST (trametinib) en association au TAFINLAR (dabrafenib) dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique), 2016
87. Haute autorité de santé: Efficience de la prise en charge par l'assurance maladie de la spécialité Cotellic® (cobimetinib) en association à Zelboraf® (vemurafenib) dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique), 2016
88. Rosenbaum PR, Rubin DB, Apr N: The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika* 70:41–55, 1983
89. M.R. Middleton, J.J. Grob, Aaronson N: Randomized Phase III Study of Temozolomide Versus Dacarbazine in the Treatment of Patients With Advanced Metastatic Malignant Melanoma. *J Clin Oncol* 18:158–166, 2000
90. Falkson BCI, Ibrahim J, Kirkwood JM, et al: Phase III Trial of Dacarbazine Versus Dacarbazine With Interferon α -2b Versus Dacarbazine With Tamoxifen Versus Dacarbazine With Interferon α -2b and Tamoxifen in Patients With Metastatic Malignant Melanoma : An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 16:1743–1751, 1998
91. Rusthoven BJJ, Quirt C, Iscoe NA, et al: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing the Response Rates of Carmustine, Dacarbazine, and Cisplatin With and Without Tamoxifen in Patients With Metastatic Melanoma14:2083–2090, 2017
92. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, 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* 33:1889–94, 2015
93. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al: Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): Extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 15:323–332, 2014
94. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, et al: Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage

- IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 26:527–534, 2008
95. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al: Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 373:23–34, 2015
96. Vouk K, Benter U, Amonkar MM, et al: Cost and economic burden of adverse events associated with metastatic melanoma treatments in five countries. *J Med Econ* 19:900–912, 2016
97. Wehler E, Zhao Z, Pinar Bilir S, et al: Economic burden of toxicities associated with treating metastatic melanoma in eight countries. *Eur J Health Econ* , 2015
98. Lin DY, Feuer E, Etzioni R, et al: Estimating medical costs from incomplete follow-up data. *Biometrics* , 1997
99. Bang H, Tsiatis A: Estimating medical costs with censored data. *Biometrika* 87:329–343, 2000
100. Carides GW, Heyse JF, Iglewicz B: A regression-based method for estimating mean treatment cost in the presence of right-censoring. *Biostatistics* 1:299–313, 2000
101. Lin DY: Linear regression analysis of censored medical costs, 2000
102. Bang H, Tsiatis A a: Median Regression with Censored Cost Data. *Biometrics* 58:643–649, 2002
103. Putter H, Hage J Van Der, Bock GH De, et al: Estimation and Prediction in a Multi-State Model for Breast Cancer48:366–380, 2006
104. Putter H, Fiocco M, Geskus RB: Tutorial in biostatistics : Competing risks and multi-state models2389–2430, 2007
105. Wolchok JD, Hoos A, O’Day S, et al: Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 15:7412–7420, 2009
106. Latimer N: NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data. Sheff Rep by Decis Support Unit , 2011
107. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al: Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 27:6199–6206, 2009
108. Williams C, Lewsey JD, Briggs AH, et al: Cost-Effectiveness Analysis in R Using a Multi-state Modeling Survival Analysis Framework : A Tutorial. *Med Decis Mak* 1–13, 2016
109. Williams C, Lewsey JD, Mackay DF, et al: Estimation of Survival Probabilities for Use in Cost-Effectiveness Analyses: A Comparison of a Multi-State Modeling Survival Analysis Approach with Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling. *Med Decis Mak* 0272989X16670617, 2016
110. LC. de Wreede, M. Fiocco, H. Putter G: mstate: An R Package for the Analysis of Competing Risks and Multi-State Models. *J Stat Softw* 38, 2011
111. Munda M, Rotolo F, Legrand C: parfm: an R package for Parametric Frailty Models. *J Stat Softw* 51, 2011
112. Rizopoulos D: Dynamic Predictions and Prospective Accuracy in Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data. *Biometrics* 819–829, 2011

-
113. Ferrer L, Rondeau V, Dignam J, et al: Joint modelling of longitudinal and multi-state processes : application to clinical progressions in prostate cancer. *Stat Med* , 2016
114. Cormier JN, Ross MI, Gershengwald JE, et al: Prospective assessment of the reliability, validity, and sensitivity to change of the functional assessment of cancer therapy-melanoma questionnaire. *Cancer* 112:2249–2257, 2008
115. Pinheiro J, Bates D, DebRoy S, et al: nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models. R Packag version 31-131 , 2017
116. Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K: mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw* 45, 2011
117. Kandel M, Allayous C, Dalle S, et al: Update of survival and cost of metastatic melanoma with new drugs: Estimations from the MelBase cohort. *Eur J Cancer* 105:33–40, 2018
118. Ratitch B, Kelly MO, Tosiello R: Missing data in clinical trials : from clinical assumptions to statistical analysis using pattern mixture models †. *Pharm Stat* , 2013
119. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH: Measurement of Health Status Ascertaining the Minimal Clinically Important Difference. *Control Clin Trials* 12:407–415, 1989
120. Pickard AS, Neary MP, Cella D: Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 30:2–9, 2007
121. Askew RL, Xing Y, Palmer JL, et al: Evaluating minimal important differences for the FACT-melanoma quality of life questionnaire. *Value Heal* 12:1144–1150, 2009
122. Sprangers MA., Schwartz CE: Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. *Soc Sci Med* 48:1507–1515, 1999
123. Mcnamee R: REGRESSION MODELLING AND OTHER METHODS TO CONTROL CONFOUNDING. *BMJ Open* 500–506, 2005
124. Bouyer J: *Épidémiologie : principes et méthodes quantitatives*. 2009
125. Austin PC: Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharm Stat* , 2011
126. Mccaffrey DF, Griffin A, Almirall D, et al: A tutorial on propensity score estimation for multiple treatments using generalized boosted models. *Stat Med* , 2013
127. Lee BK, Stuart EA: Improving propensity score weighting using machine learning. *Stat Med* , 2010
128. Lee BK, Lessler J, Stuart EA: Weight Trimming and Propensity Score Weighting. *PLoS One* 6, 2011
129. Mccaffrey DF, Ridgeway G, Morral AR: Propensity Score Estimation With Boosted Regression for Evaluating Causal Effects in Observational Studies. *Psychol Methods* 9:403–425, 2004
130. Cole SR, Hernan MA: Constructing Inverse Probability Weights for Marginal Structural Models. *Am J Epidemiol* 168:656–664, 2008
131. Ridgeway AG, Mccaffrey D, Morral A, et al: Package ‘twang,’ 2017
132. Royston P, Parmar MKB: Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models

for censored survival data , with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Stat Med* 2197:2175–2197, 2002

133. Othus M, Bansal A, Koepf L, et al: Accounting for Cured Patients in Cost-Effectiveness Analysis. *Value Heal* 20:705–709, 2017

134. Ouwens MJNM, Mukhopadhyay P, Zhang Y, et al: Estimating Lifetime Benefits Associated with Immuno-Oncology Therapies : Challenges and Approaches for Overall Survival Extrapolations. *Pharmacoeconomics* , 2019

135. Romano E, Scordo M, Dusza SW, et al: Site and Timing of First Relapse in Stage III Melanoma Patients : Implications for Follow-Up Guidelines. *J Clin Oncol* 28, 2010

136. Weber JS, Mandala M, Del Vecchio M, et al: Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* , 2017

137. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al: Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 1789–1801, 2018

138. Long G V., Hauschild A, Atkinson V, et al: Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 1813–1823, 2017

Table des annexes

Table A 1: Survie et couts des patients extrapolés à partir du MME selon les facteurs pronostics.....	118
Table A 2: Survie et couts des patients extrapolés à partir du MME selon l'horizon temporel et le temps du début de la modélisation.....	119
Table A 3: Survie et couts des patients extrapolés à partir du MME selon le taux d'actualisation.....	120
Table A 4: Survie et couts des patients extrapolés à partir du MME selon les distributions paramétriques.....	121
Table A 5: Results from the MMRM analysis for the pre-progression and post-progression disease.....	124
Table A 6: Results from the PMM analysis for the 1st line and subsequent lines.....	124
Table A 7: Valeurs AIC pour les différentes distributions (Population BRAF).....	125
Table A 8: Valeurs AIC pour les différentes distributions (Population Sauvage).....	126
Table A 9 : Répartition des variables pré-traitements au sein de la population sauvage selon les différents traitements avant ajustement.....	127
Table A 10: Répartition des variables pré-traitements au sein de la population sauvage selon les différents traitements après ajustement.....	128
Table A 11: Répartition des variables pré-traitements au sein de la population BRAF selon les différents traitements avant ajustement.....	129
Table A 12: Répartition des variables pré-traitements au sein de la population BRAF selon les différents traitements après ajustement.....	130
Table A 13: Espérance de vie et coût moyen par patient issus du modèle <i>BRAF</i> multi-état à 5 ans.....	131
Table A 14: Espérance de vie et coût moyen par patient issus du modèle <i>SAUVAGE</i> multi-état à 5 ans.....	131
Table A 15: Efficience des différentes stratégies (BRAF) à 5 ans.....	131
Table A 16: Stratégies constituant la frontière d'efficience (BRAF) à 5 ans.....	131
Table A 17: Stratégies constituant la frontière d'efficience (<i>SAUVAGE</i>) à 5 ans.....	133
Table A 18: Espérance de vie et coût moyen par patient issus du modèle BRAF multi-état à 15 ans.....	134
Table A 19: Espérance de vie et coût moyen par patient issus du modèle <i>SAUVAGE</i> multi-état à 15 ans.....	134
Table A 20: Efficience des différentes stratégies (BRAF) à 15 ans.....	134
Table A 21: Stratégies constituant la frontière d'efficience (BRAF) à 15 ans.....	134
Table A 22: Stratégies constituant la frontière d'efficience (<i>SAUVAGE</i>) à 15 ans.....	136
Table A 23: Espérance de vie et coût moyen par patient issus du modèle BRAF multi-état avec un taux d'actualisation fixé à 0%.....	137
Table A 24: Espérance de vie et coût moyen par patient issus du modèle <i>SAUVAGE</i> multi-état avec un taux d'actualisation fixé à 0%.....	137
Table A 25: Efficience des différentes stratégies (BRAF) avec un taux d'actualisation fixé à 0%.....	137
Table A 26: Stratégies constituant la frontière d'efficience (BRAF) avec un taux d'actualisation fixé à 0%.....	137
Table A 27: Stratégies constituant la frontière d'efficience (<i>SAUVAGE</i>) avec un taux d'actualisation fixé à 0%.....	139
Table A 28: Espérance de vie et coût moyen par patient issus du modèle BRAF multi-état avec une distribution exponentielle.....	140
Table A 29: Espérance de vie et coût moyen par patient issus du modèle <i>SAUVAGE</i> multi-état avec une distribution exponentielle.....	140
Table A 30: Efficience des différentes stratégies (BRAF) avec une distribution exponentielle.....	141
Table A 31: Stratégies constituant la frontière d'efficience (BRAF) avec une distribution exponentielle.....	141
Table A 32: Stratégies constituant la frontière d'efficience (<i>SAUVAGE</i>) avec une distribution exponentielle.....	142
Table A 33: Efficience des différentes stratégies (BRAF) en analyse coût-efficacité.....	143
Table A 34: Stratégies constituant la frontière d'efficience (BRAF) en analyse coût-efficacité.....	143
Table A 35: Stratégies constituant la frontière d'efficience (<i>SAUVAGE</i>) en analyse coût-efficacité.....	144
Figure A 1: Probability of being in each state over 10 years.....	122
Figure A 2: Probability of being in each state over 15 years.....	122
Figure A 3: Probability of being in each state from the beginning of modelization to 12 months.....	123
Figure A 4: Comparaison des différentes distributions paramétriques estimées aux courbes de KM observées (Population BRAF).....	125
Figure A 5: Comparaison des différentes distributions paramétriques estimées aux courbes de KM observées (Population Sauvage).....	125
Figure A 6: Frontière d'efficience des stratégies indiquées dans les patients atteints de MM BRAF muté (HT=5 ans).....	132
Figure A 7: Courbe d'acceptabilité multi-options (BRAF) à 5 ans.....	132
Figure A 8: Frontière d'efficience des stratégies indiquées dans les patients atteints de MM non porteurs de la	

mutation BRAF (HT=5 ans)	133
Figure A 9: Courbe d'acceptabilité multi-options (<i>SAUVAGE</i>) à 5 ans.....	133
Figure A 10: Frontière d'efficacité des stratégies indiquées dans les patients atteints de MM BRAF muté (HT=15 ans)	135
Figure A 11: Courbe d'acceptabilité multi-options (BRAF) à 15 ans.....	135
Figure A 12: Frontière d'efficacité des stratégies indiquées dans les patients atteints de MM non porteurs de la mutation BRAF (HT=15 ans)	136
Figure A 13: Courbe d'acceptabilité multi-options (<i>SAUVAGE</i>) à 15 ans	136
Figure A 14: Frontière d'efficacité des stratégies indiquées dans les patients atteints de MM BRAF muté (taux d'actualisation = 0%)	138
Figure A 15: Courbe d'acceptabilité multi-options (BRAF) avec un taux d'actualisation fixé à 0%.....	138
Figure A 16: Frontière d'efficacité des stratégies indiquées dans les patients atteints de MM non porteurs de la mutation BRAF (taux d'actualisation = 0%).....	139
Figure A 17: Courbe d'acceptabilité multi-options (<i>SAUVAGE</i>) avec un taux d'actualisation fixé à 0%	140
Figure A 18: Frontière d'efficacité des stratégies indiquées dans les patients atteints de MM BRAF muté (distribution: exponentielle)	141
Figure A 19: Courbe d'acceptabilité multi-options (BRAF) avec une distribution exponentielle	142
Figure A 20: Frontière d'efficacité des stratégies indiquées chez les patients de MM non porteurs de la mutation BRAF (distribution : exponentielle).....	142
Figure A 21: Courbe d'acceptabilité multi-options (<i>SAUVAGE</i>) avec une distribution exponentielle	143
Figure A 22 : Frontière d'efficacité des stratégies indiquées dans les patients atteints de MM BRAF muté selon une analyse coût-efficacité	144
Figure A 23 : Frontière d'efficacité des stratégies indiquées dans les patients atteints de MM non porteurs de la mutation BRAF selon une analyse coût-efficacité.....	144

Table A 1: Survie et couts des patients extrapolés à partir du MME selon les facteurs pronostics

Moyenne [IC _{95%}]	Bon pronostic n = 427 patients		Mauvais pronostic n = 528 patients	
	Temps (mois)	Coût (€)	Temps (mois)	Coût (€)
Espérance de vie globale	32,9 [28,6;37,2]	340 836 [297 275; 387 398]	17,2 [14,8;20,2]	212 243 [183 322; 250 197]
1 ^{ère} ligne de traitement	14,3 [12,6;16,4]	202 665 [178 877; 233 392]	7,9 [7,0;9,5]	129 625 [113 581; 154 705]
Lignes suivantes de traitement	18,6 [16,0;20,8]	138 171 [118 398; 154 006]	9,2 [7,8;10,7]	82 618 [69 741; 95 492]

Table A 2: Survie et couts des patients extrapolés à partir du MME selon l'horizon temporel et le temps du début de la modélisation

	Population globales n = 955 patients			Bons pronostics n = 427 patients		Mauvais pronostics n = 528 patients	
	Moyenne, [IC _{95%}]	Temps (mois)	Coûts (€)	Temps (mois)	Coûts (€)	Temps (mois)	Coûts (€)
Horizon temporel=10 ans	1 ^{ère} ligne de traitements	10,9 [10,1;15,1]	168 423 [154 870; 232 305]	16,0 [13,6;18,4]	225 819 [192 506; 260 650]	7,9 [7,0;9,5]	129 682 [113 581; 154 474]
	Lignes suivantes de traitements	16,1 [15,1;19,2]	138 462 [124 500; 158 095]	27,4 [23,4;31,8]	202 833 [173 591; 235 905]	10,6 [8,3;12,8]	94 940 [74 033; 114 577]
	Espérance de vie globale	27,7 [25,2;34,3]	306 885 [279 370; 390 400]	43,2 [37,0;50,2]	428 652 [366 097; 496 555]	18,5 [15,2;22,3]	224 622 [187 614; 269 050]
	1 ^{ère} ligne de traitements	10,8 [10,2;13,0]	166 369 [156 714; 199 119]	15,6 [13,4;19,1]	222 248 [190 802; 270 871]	8,5 [7,1;9,5]	138 927 [115 539; 154 705]
Horizon temporel =15 ans	Lignes suivantes de traitements	19,4 [16,2;22,2]	160 261 [133 392; 182 797]	31,8 [25,9;38,3]	235 763 [192 285; 283 976]	10,8 [8,4;13,6]	97 298 [75 106; 121 243]
	Espérance de vie globale	30,2 [26,4;35,2]	326 630 [290 106; 381 916]	47,4 [39,4;57,4]	458 011 [383 087; 554 848]	19,3 [15,5;23,0]	236 225 [190 645; 275 948]
	1 ^{ère} ligne de traitements	10,0 [9,1;11,5]	153 755 [140 121; 176 994]	13,0 [11,3;15,2]	183 365 [160 138; 216 356]	7,3 [6,4;8,5]	118,316 [103,789; 139,039]
Début de la modélisation à 12mois	Lignes suivantes de traitements	13,7 [12,4;15,5]	112 432 [101 774; 127 464]	18,8 [16,9;21,5]	139 437 [125 519; 159 347]	10,3 [8,5;11,3]	93,010 [76,179; 100,857]
	Espérance de vie globale	23,6 [21,5;27,0]	266 186 [241 894; 304 458]	31,7 [28,2;36,7]	322 802 [285 657; 375 703]	17,64 [14,9;19,8]	211,326 [179,969; 239,896]

Table A 3: Survie et couts des patients extrapolés à partir du MME selon le taux d'actualisation

	Moyenne, [IC _{95%}]	Temps (mois)	Coûts (€)
Taux d'actualisation= 0%	1 ^{ère} ligne de traitements	11.0 [9.6;12.5]	168,657 [147,938; 191,302]
	Lignes suivantes de traitements	14.0 [12.4;15.7]	115,331 [102,050; 129,163]
	Espérance de vie globale	25.0 [22.1; 28.1]	283,987 [249,988; 320,465]
Taux d'actualisation = 5%	1 ^{ère} ligne de traitements	10.5 [9.4;11.7]	161,924 [144,177; 180,313]
	Lignes suivantes de traitements	12.7 [11.3; 14.1]	104,509 [93,118; 116,358]
	Espérance de vie globale	23.2 [21.1; 25.4]	266,433 [237,295; 296,671]

Table A 4: Survie et couts des patients extrapolés à partir du MME selon les distributions paramétriques

	Moyenne, [IC _{95%}]	Temps (mois)	Coûts (€)
Exponential distribution	1 ^{ère} ligne de traitements	10.1 [9.4; 11.3]	155,081 [144,103; 173,012]
	Lignes suivantes de traitements	12.6 [11.7; 14.0]	103,455 [96,042; 115,409]
	Espérance de vie globale	22.7 [20.6; 25.7]	258,536 [240,146; 288,421]
Weibull distribution	1 ^{ère} ligne de traitements	10.4 [9.5; 11.4]	159,750 [145,947; 174,856]
	Lignes suivantes de traitements	13.1 [11.7; 14.5]	108,189 [96,082; 119,322]
	Espérance de vie globale	23.5 [20.9; 26.2]	267,939 [242,029; 294,178]
Gompertz distribution	1 ^{ère} ligne de traitements	12.8 [11.1; 13.9]	196,995 [172,062; 213,426]
	Lignes suivantes de traitements	13.5 [11.9; 15.2]	111,108 [98,098; 125,211]
	Espérance de vie globale	26.3 [25.0; 27.1]	308,102 [236,160; 338,637]
Log-logistic distribution	1 ^{ère} ligne de traitements	10.0 [9.3; 11.1]	153,101 [142,259; 171,168]
	Lignes suivantes de traitements	12.8 [11.5; 14.4]	105,254 [95,094; 118,334]
	Espérance de vie globale	22.8 [20.4; 25.9]	258,355 [237,353; 289,502]

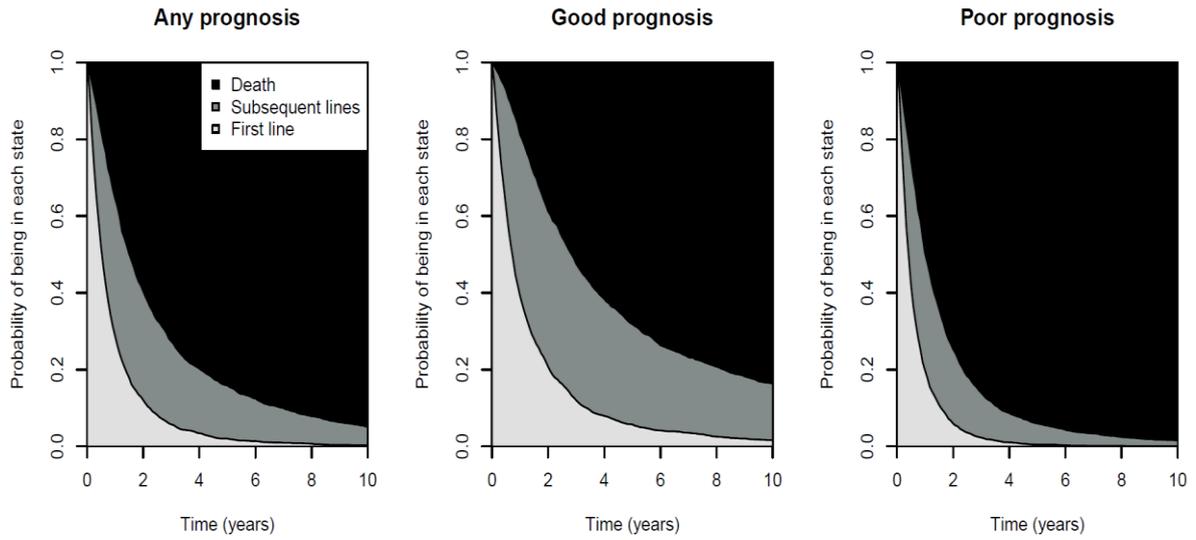


Figure A 1: Probability of being in each state over 10 years

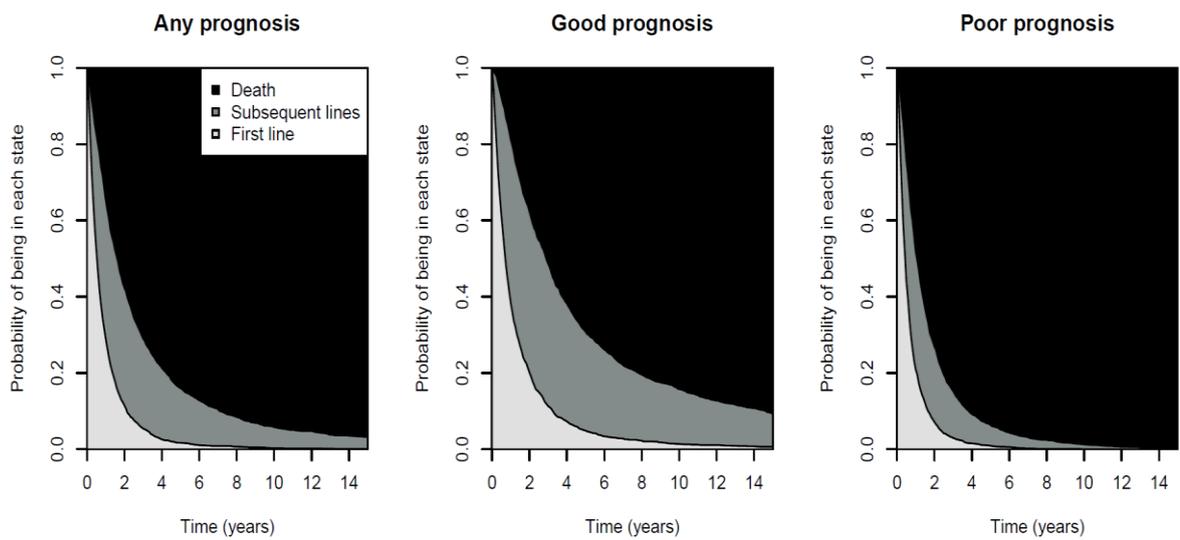


Figure A 2: Probability of being in each state over 15 years

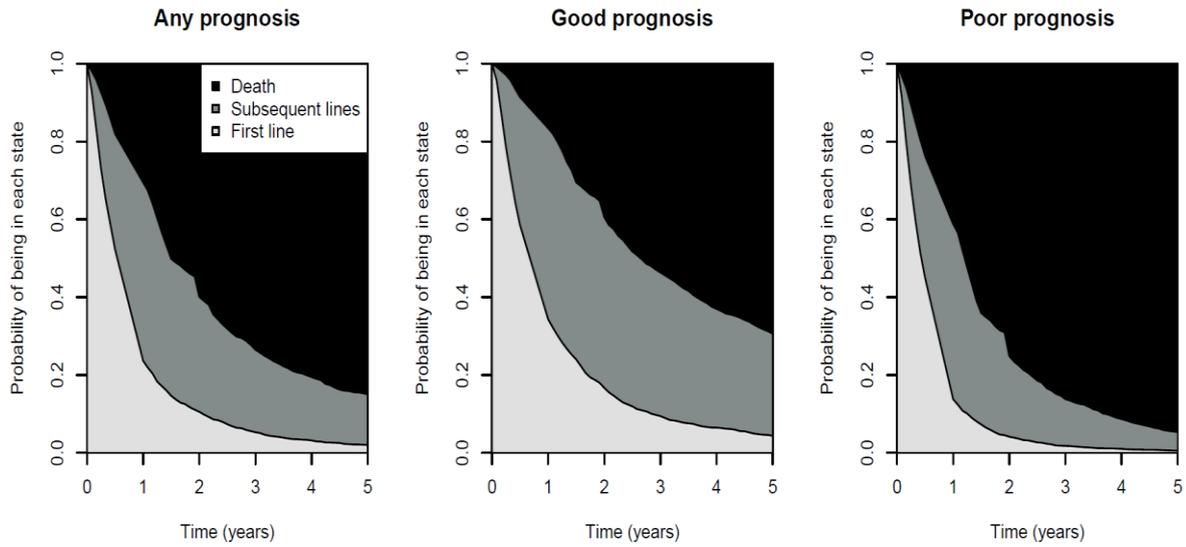


Figure A 3: Probability of being in each state from the beginning of modelization to 12 months

Table A 5: Results from the MMRM analysis for the pre-progression and post-progression disease

	Pre-progression (mean [IC _{95%}])	P-value* of the evolution during pre- progression	Post-progression (mean [IC _{95%}])	P-value* of the evolution during post-progression	P-Value
EQ-5D	0.832 [0.820-0.843]	0.13	0.798 [0.785-0.810]	0.07	<0.0001
FACT-G	77.64 [76.68-78.60]	0.01	74.55 [73.52-75.57]	0.11	<0.0001
FACT-M	129.36 [128.54-131.34]	0.01	125.36 [123.88-126.84]	0.14	<0.0001

PFS= progression free survival

Mean scores are obtained from least-squares means calculated at mean value of covariates (lsmeans function in R software). P-values correspond to the test of significance for the estimates of the MMRM.

p-value* tested the significance of the slope (i.e. the evolution of the QoL score over time) during progression free survival and post progression disease respectively.

p-value tested if scores in progression free survival were different from scores in post progression diseases (coefficient associated to time of progression)

Table A 6: Results from the PMM analysis for the 1st line and subsequent lines

	1st line (mean [IC _{95%}])	Subsequent lines (mean [IC _{95%}])
EQ5D	0.823 [0.813-0.833]	0.801 [0.789-0.813]
FACT- G	76.92 [76.01-77.83]	74.24 [73.28-75.21]
FACT- M	128.12 [126.74-129.50]	125.77 [124.39-127.14]

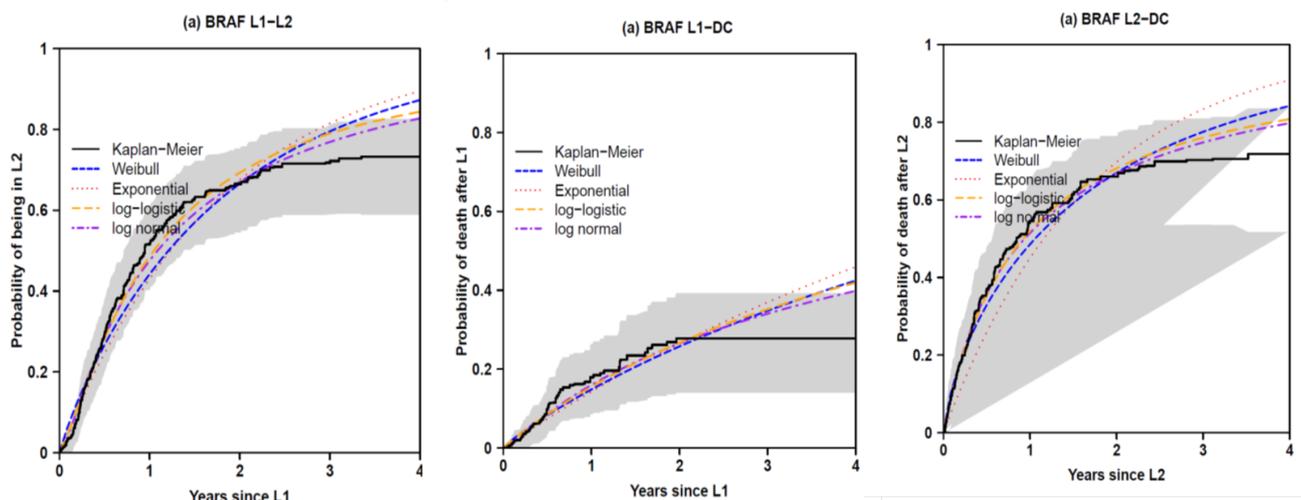


Figure A 4: Comparaison des différentes distributions paramétriques estimées aux courbes de KM observées (Population BRAF)

Table A 7: Valeurs AIC pour les différentes distributions (Population BRAF)

Distributions paramétriques	Transition L1→L2	Transition L1→Décès	Transition L2→Décès
Weibull	202	102	120
Exponentiel	201	101	125
Log Logistic	193	102	117
Log Normal	192	99	116

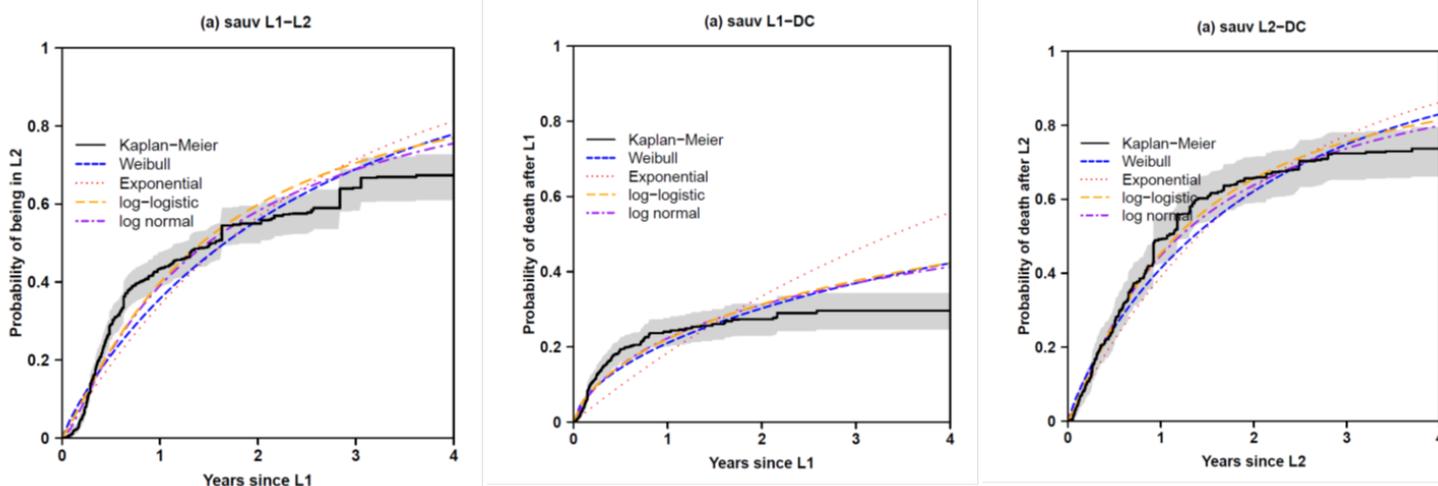


Figure A 5: Comparaison des différentes distributions paramétriques estimées aux courbes de KM observées (Population Sauvage)

Table A 8: Valeurs AIC pour les différentes distributions (Population Sauvage)

Distributions paramétriques	Transition L1→L2	Transition L1→Décès	Transition L2→Décès
Weibull	1049	656	580
Exponentiel	1054	712	583
Log Logistic	1006	646	556
Log Normal	986	628	552

Table A 9 : Répartition des variables pré-traitements au sein de la population sauvage selon les différents traitements avant ajustement

Variables pré-traitements	Anti-PD1		Ipilimumab		Ipilimumab + Nivolumab			Chimiothérapie			
	%	%	%	p value VS Anti-PD1	%	p value VS Anti-PD1	p value VS Ipilimumab	%	p value VS Anti-PD1	p value VS Ipilimumab	p value VS Ipilimumab +Nivolumab
Méta cérébrale				0.32		0.06	0.3		0.32	0.11	0.02
Absence	0.84	0.87		0.911				0.795			
Présence	0.16	0.129		0.089				0.205			
Méta hépatique				0.76		0.002	0.01		0.42	0.61	0.12
Absence	0.76	0.753		0.616				0.723			
Présence	0.24	0.247		0.384				0.277			
LDH élevé				0.64		0.14	0.07		0.83	0.8	0.21
Non	0.712	0.726		0.625				0.711			
Oui	0.284	0.274		0.375				0.289			
NA	0.004	0		0				0			
ECOG				0.17		0.14	0.35		0	0.001	0.12
0	0.827	0.828		0.786				0.663			
1	0.059	0.054		0.098				0.193			
NA	0.114	0.118		0.116				0.145			
Stade AJCC				0.1		0.68	0.04		0.13	0.08	0.17
0	0.437	0.478		0.42				0.337			
1	0.519	0.511		0.518				0.639			
NA	0.043	0.011		0.062				0.024			
Rapport NLR élevé				0.43		0.6	0.92		0.003	0.05	0.05
Oui	0.743	0.72		0.741				0.59			
Non	0.238	0.269		0.25				0.41			
NA	0.019	0.011		0.009				0			
Age				0.006		0	0.07		0.04	0	0
<65	0.305	0.419		0.527				0.193			
>65	0.695	0.581		0.473				0.807			
Localisation mélanome				0.02		0.69	0.008		0.6	0.26	0.36
Membres	0.286	0.344		0.241				0.386			
Tronc	0.194	0.194		0.214				0.193			
Tête et cou	0.172	0.118		0.152				0.12			
Acro-lentigineux	0.098	0.167		0.08				0.06			
Muqueuse	0.113	0.059		0.17				0.096			
Inconnu	0.128	0.118		0.134				0.145			
NA	0.008	0		0.009				0			
IMC				0.38		0.51	0.95		0.25	0.63	0.62
<18,5	0.775	0.806		0.804				0.831			
IMC>30.0	0.225	0.194		0.196				0.169			

Table A 10: Répartition des variables pré-traitements au sein de la population sauvage selon les différents traitements après ajustement

Variables pré-traitements	Anti-PD1		Ipilimumab		Ipilimumab + Nivolumab			Chimiothérapie			
	%		%	p value VS Anti-PD1	%	p value VS Anti-PD1	p value VS Ipilimumab	%	p value VS Anti-PD1	p value VS Ipilimumab	p value VS Ipilimumab + Nivolumab
Méta cérébrale				0.54		0.21	0.54		0.2	0.64	0.82
Absence	0.868	0.893		0.919				0.91			
Présence	0.132	0.107		0.081				0.09			
Méta hépatique				0.26		0.61	0.65		0.93	0.4	0.67
Absence	0.75	0.805		0.778				0.744			
Présence	0.25	0.195		0.222				0.256			
LDH élevé				0.37		0.65	0.71		0.36	0.83	0.6
Non	0.71	0.764		0.736				0.78			
Oui	0.286	0.236		0.264				0.22			
NA	0.004	0		0				0			
ECOG				0.54		0.41	0.2		0.77	0.34	0.63
0	0.827	0.796		0.878				0.838			
1	0.059	0.041		0.048				0.069			
NA	0.114	0.163		0.073				0.092			
Stade AJCC				0.26		0.92	0.31		0.39	0.55	0.44
0	0.47	0.548		0.453				0.466			
1	0.493	0.443		0.503				0.525			
NA	0.037	0.01		0.044				0.009			
Rapport NLR élevé				0.49		0.35	0.61		0.13	0.14	0.09
Oui	0.743	0.781		0.821				0.673			
Non	0.238	0.211		0.164				0.327			
NA	0.019	0.008		0.015				0			
Age				0.52		0.74	0.44		0.25	0.16	0.44
<65	0.337	0.387		0.315				0.245			
>65	0.663	0.613		0.685				0.755			
Localisation mélanome				0.01		0.84	0.06		0.82	0.16	0.99
Membres	0.286	0.284		0.352				0.337			
Tronc	0.194	0.18		0.199				0.24			
Tête et cou	0.172	0.1		0.141				0.112			
Acro-lentigineux	0.098	0.277		0.08				0.081			
Muqueuse	0.113	0.059		0.135				0.128			
Inconnu	0.128	0.101		0.085				0.102			
NA	0.008	0		0.007				0			
IMC				0.42		0.47	0.99		0.8	0.48	0.5
<18,5	0.794	0.829		0.83				0.776			
IMC>30.0	0.206	0.171		0.17				0.224			

Table A 11: Répartition des variables pré-traitements au sein de la population BRAF selon les différents traitements avant ajustement

Variables pré-traitements	Bi-TC//Anti-PD1		Anti-PD1//Bi-TC		Ipi+Nivo//Bi-TC			Mono-TC//Bi-TC			Mono-TC//Anti-PD1				
	%	%	p value vs Bi-TC//Anti-Pd1	%	p value vs Bi-TC//Anti-Pd1	p value vs Anti-Pd1//Bi-TC	%	p value vs Bi-TC//Anti-Pd1	p value vs Anti-Pd1//Bi-TC	p value vs Ipi+Nivo//Bi-TC	%	p value vs Bi-TC//Anti-Pd1	p value vs Anti-Pd1//Bi-TC	p value vs Ipi+Nivo//Bi-TC	p value vs Ipi+Nivo//Bi-TC
Méta cérébrale			0.11		0.01	0.13		0.35	0.42	0.04		0.02	0.61	0.2	0.14
Absence	0.755	0.893		1			0.822				0.929				
Présence	0.245	0.107		0			0.178				0.071				
Méta hépatique			0.15		0.1	0.02		0.14	0.82	0.02		0.34	0.56	0.05	0.67
Absence	0.685	0.821		5			0.8				0.762				
Présence	0.315	0.179		0.5			0.2				0.238				
LDH élevé			0.09		0.001	0.12		0.31	0.04	0.001		0.69	0.28	0.009	0.25
Non	0.699	0.536		0.3			0.778				0.667				
Oui	0.301	0.464		0.7			0.222				0.333				
NA	0	0		0			0				0				
ECOG			0.55		0.88	0.77		0.03	0.21	0.2		0.48	0.81	0.65	0.38
0 (=0,1)	0.86	0.857		0.9			0.689				0.81				
1 (=2,3,4)	0.077	0.036		0.05			0.156				0.071				
NA	0.063	0.107		0.05			0.156				0.119				
Stade AJCC			0.07		0.93	0.23		0.6	0.48	0.71		0.1	0.43	0.25	0.33
0	0.28	0.5		0.25			0.356				0.405				
1	0.657	0.464		0.7			0.6				0.476				
	0.063	0.036		0.05			0.044				0.119				
Rapport NLR élevé			0.06		0.91	0.05		0.24	0.3	0.21		0.14	0.46	0.13	0.74
Oui	0.622	0.857		0.6			0.756				0.786				
Non	0.371	0.143		0.4			0.244				0.214				
NA	0.007	0		0			0				0				
Mutation V600E			0.87		0.09	0.02		0.75	0.53	0.06		0.006	0.7	0.001	0.006
Oui	0.189	0.214		0			0.156				0.429				
Non	0.804	0.786		1			0.844				0.571				
NA	0.007	0		0			0				0				
Age			0.51		0.11	0.08		0.95	0.61	0.14		0.96	0.62	0.14	1
<65	0.671	0.607		0.85			0.667				0.667				
>65	0.329	0.393		0.15			0.333				0.333				
Localisation mélanome			0.52		0.67	NA		0.89	0.35	NA		0.71	0.54	0.46	0.62
Membres	0.259	0.286		0.15			0.2				0.286				
Tronc	0.441	0.464		0.55			0.444				0.333				
Tête et cou	0.119	0.179		0.2			0.156				0.143				
Acro-lentigineux	0.021	0		0			0.022				0.024				
Muqueuse	0.014	0.036		0			0				0.048				
Inconnu	0.147	0.036		0.1			0.178				0.167				
NA	0	0		0			0				0				
IMC			0.57		0.91	0.61		0.87	0.54	1		0.5	1	0.57	0.49
<18,5	0.811	0.857		0.8			0.8				0.857				
18.5<=IMC<25.0	0.189	0.143		0.2			0.2				0.143				

Table A 12: Répartition des variables pré-traitements au sein de la population BRAF selon les différents traitements après ajustement

Variables pré-traitements	Bi-TC//Anti-PD1		Anti-PD1//Bi-TC		Ipi+Nivo//Bi-TC			Mono-TC//Bi-TC			Mono-TC//Anti-PD1				
	%	%	p value vs Bi-TC//Anti-Pd1	%	p value vs Bi-TC//Anti-Pd1	p value vs Anti-Pd1//Bi-TC	%	p value vs Bi-TC//Anti-Pd1	p value vs Anti-Pd1//Bi-TC	p value vs Ipi+Nivo//Bi-TC	%	p value vs Bi-TC//Anti-Pd1	p value vs Anti-Pd1//Bi-TC	p value vs Ipi+Nivo//Bi-TC	p value vs Ipi+Nivo//Bi-TC
Méta cérébrale			0.92		0.05	0.36		0.47	0.68	0.32		0.54	0.59	0.12	0.32
Absence	0.783	0.796		1			0.851				0.685				
Présence	0.217	0.204		0			0.149				0.315				
Méta hépatique			0.78		0.42	0.43		0.63	0.57	0.83		0.15	0.49	0.09	0.17
Absence	0.711	0.748		0.608			0.647				0.836				
Présence	0.289	0.252		0.392			0.353				0.164				
LDH élevé			0.31		0.09	0.57		0.42	0.16	0.05		0.65	0.25	0.09	0.78
Non	0.728	0.603		0.495			0.803				0.772				
Oui	0.272	0.397		0.505			0.197				0.228				
NA	0	0		0			0				0				
ECOG			0.58		0.26	0.1		0.52	0.98	0.08		0.86	0.69	0.32	0.69
0 (=0,1)	0.868	0.765		0.957			0.792				0.864				
1 (=2,3,4)	0.074	0.113		0.023			0.104				0.059				
NA	0.058	0.122		0.02			0.104				0.077				
Stade AJCC			0.96		0.56	0.74		0.86	0.97	0.83		0.83	0.94	0.5	0.79
0	0.302	0.286		0.18			0.253				0.333				
1	0.645	0.645		0.761			0.679				0.596				
	0.054	0.069		0.059			0.068				0.071				
Rapport NLR élevé			0.43		0.87	0.63		0.8	0.44	0.75		0.09	0.47	0.15	0.06
Oui	0.691	0.813		0.741			0.696				0.887				
Non	0.298	0.187		0.259			0.304				0.113				
NA	0.011	0		0			0				0				
Mutation V600E			0.24		0.26	0.18		0.24	0.96	0.11		0.02	0.4	0.007	0.43
Oui	0.167	0.316		0			0.325				0.481				
Non	0.822	0.684		1			0.675				0.519				
NA	0.011	0		0			0				0				
Age			0.61		0.08	0.07		0.36	0.77	0.03		0.29	0.24	0.41	0.13
<65	0.667	0.602		0.867			0.552				0.771				
>65	0.333	0.398		0.133			0.448				0.229				
Localisation mélanome			0.27		0.75	NA		0.43	0.38	NA		0.93	0.43	0.75	0.36
Membres	0.252	0.365		0.177			0.292				0.224				
Tronc	0.46	0.371		0.608			0.319				0.533				
Tête et cou	0.105	0.083		0.147			0.081				0.072				
Acro-lentigineux	0.019	0		0			0.016				0.011				
Muqueuse	0.014	0.113		0			0				0.019				
Inconnu	0.149	0.069		0.069			0.293				0.14				
NA	0	0		0			0				0				
IMC			0.63		0.97	0.69		0.16	0.54	0.28		0.49	0.38	0.64	0.1
<18,5	0.829	0.775		0.833			0.667				0.879				
18.5<=IMC<25.0	0.171	0.225		0.167			0.333				0.121				

Table A 13: Espérance de vie et coût moyen par patient issus du modèle *BRAF* multi-état à 5 ans

Stratégies	Temps moyen en 1 ^{ère} ligne de traitement ([IC _{95%}], (mois))	Temps moyen en 2 ^{ème} ligne de traitement ([IC _{95%}], (mois))	Espérance de vie globale moyenne ([IC _{95%}], (mois))	QALYs [IC _{95%}]	Coûts moyen [IC _{95%}], (€)	Pourcentage de patients vivants à 5 ans
Bi-TC ¹ → Anti-PD1	18,6 [13.3-25.4] mois 1,5 [1.1-2.1] ans	11,7 [5.6-16.8] mois 1.0 [0.5-1.4] ans	30.2 [22.6-37.0] mois 2,5 [1.9-3.1] ans	1,9 [1.4-2.3]	359 067 [273 022-446 768]	26% [13-43]
Anti-PD1 → Bi-TC ¹	14,1 [5.6-21.5] mois 1.2 [0.5-1.8] ans	21,3 [10.0-33.7] mois 1,8 [0.8-2.8] ans	35,5 [21.4-45.8] mois 3.0 [1.8-3.8] ans	2,3 [1.4-3.0]	364 497 [217 350-476 339]	39% [14-70]
IPI+NIVO → Bi-TC ¹	9,2 [4.4-14.8] mois 0,8 [0.4-1.2] ans	18,1 [9.8-28.0] mois 1,5 [0.8-2.3] ans	27,3 [17.5-37.3] mois 2,3 [1.5-3.1] ans	1,6 [1.0-2.2]	461 595 [293 897-626 081]	25% [11-47]
Mono-TC ² → Bi-TC ¹	11,1 [6.8-21.3] mois 0,9 [0.6-1.8] ans	19,9 [9.6-27.3] mois 1,7 [0.8-2.3] ans	31,0 [19.5-42.0] mois 2,6 [1.6-3.5] ans	1,8 [1.1-2.4]	331 755 [212 458-460 177]	29% [11-56]
Mono-TC ² → Anti-PD1	19,1 [12.4-29.7] mois 1,6 [1.0-2.5] ans	11,9 [4.9-21.8] mois 1.0 [0.4-1.8] ans	31,0 [22.4-43.1] mois 2,6 [1.9-3.6] ans	1,9 [1.4-2.7]	287 438 [206 761-398 575]	28% [14-58]

Table A 14: Espérance de vie et coût moyen par patient issus du modèle *SAUVAGE* multi-état à 5 ans

Stratégies	Temps moyen en 1 ^{ère} ligne de traitement ([IC _{95%}], (mois))	Temps moyen en 2 ^{ème} ligne de traitement ([IC _{95%}], (mois))	Espérance de vie globale moyenne ([IC _{95%}], (mois))	QALYs [IC _{95%}]	Coûts moyen [IC _{95%}], (€)	Pourcentage de patients vivants à 5 ans
Anti-PD1	12,0 [9.5-15.4] mois 1,0 [0.8-1.3] ans	6,5 [4.0-8.6] mois 0,5 [0.3-0.7] ans	18,5 [15.1-22.4] mois 1,5 [1.3-1.9] ans	1,1 [0.9-1.3]	146 156 [118 664-175 638]	11% [7-18]
Ipilimumab	5,8 [3.9-8.1] mois 0,5 [0.3-0.7] ans	14,2 [8.4-19.7] mois 1,2 [0.7-1.6] ans	20,0 [14.1-25.3] mois 1,7 [1.2-2.1] ans	1,2 [0.8-1.5]	171 109 [126 278-211 202]	15% [7-26]
IPI+NIVO	18,0 [10.5-24.8] mois 1,5 [0.9-2.1] ans	4,6 [2.2-8.5] mois 0,4 [0.2-0.7] ans	22,5 [14.9-29.6] mois 1,9 [1.2-2.5] ans	1,4 [0.9-1.8]	298 803 [196 880-391 788]	16% [7-29]
Chimiothérapie	3,9 [2.1-6.4] mois 0,3 [0.2-0.5] ans	13,0 [7.1-20.1] mois 1,1 [0.6-1.7] ans	16,9 [10.9-24.4] mois 1,4 [0.9-2.0] ans	0,9 [0.6-1.3]	123 932 [76 828-182 857]	11% [4-25]

Table A 15: Efficience des différentes stratégies (*BRAF*) à 5 ans

	Coût total (€)	QALYs	Dominance stricte
Mono-TC- Anti-PD1	287 438	1.9261	NON
Mono-TC- Bi-TC	331 755	1.7725	OUI
Bi-TC - Anti-PD1	359 067	1.8999	OUI
Anti-PD1- Bi-TC	364 497	2.3247	NON
IPI+NIVO - Bi-TC	461 595	1.5774	OUI

Table A 16: Stratégies constituant la frontière d'efficience (*BRAF*) à 5 ans

	Coût (€)	ΔCout (€)	QALYs	ΔQALYs	RDCR (€/QALY)
Mono-TC- Anti-PD1	287 438		1.9261		
Anti-PD1- Bi-TC	364 497	77 059	2.3247	0.3986	193 324.1345

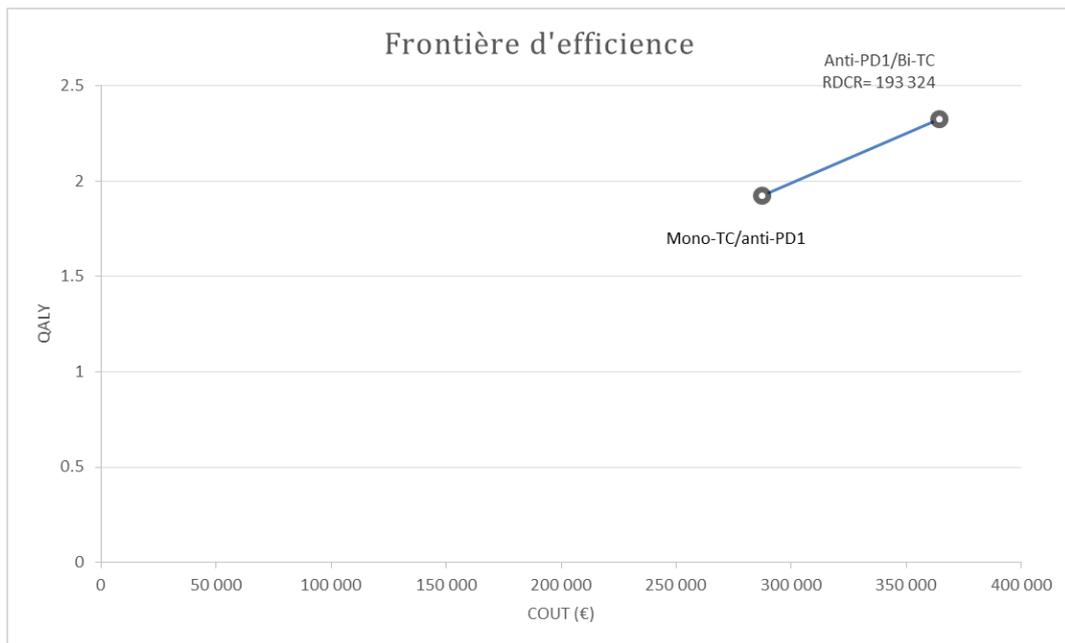


Figure A 6: Frontière d'efficacité des stratégies indiquées dans les patients atteints de MM BRAF muté (HT=5 ans)

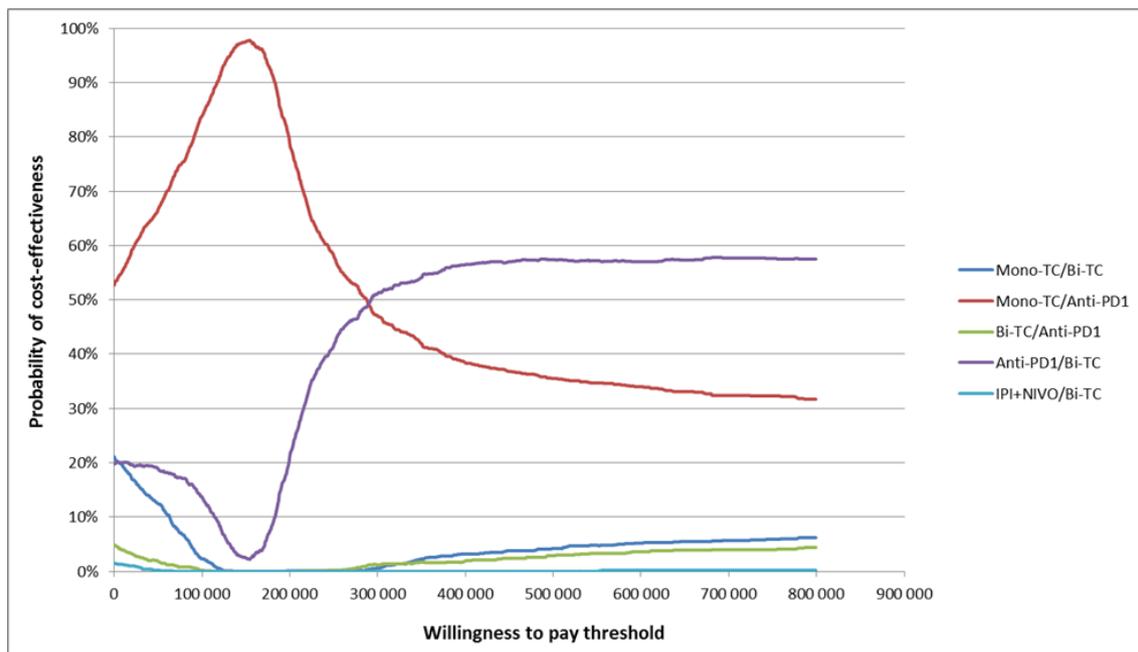


Figure A 7: Courbe d'acceptabilité multi-options (BRAF) à 5 ans

Table A 17: Stratégies constituant la frontière d'efficacité (*SAUVAGE*) à 5 ans

	Coût (€)	ΔCoût (€)	QALYs	ΔQALYs	RDCR (€/QALYs)
Chimiothérapie	123 932		0.9		
Anti-PD1	146 156	22 224	1.1	0.2	111 120
Ipilimumab	171 109	24 953	1.2	0.1	249 530
IPI+NIVO	298 803	127 694	1.4	0.2	638 470

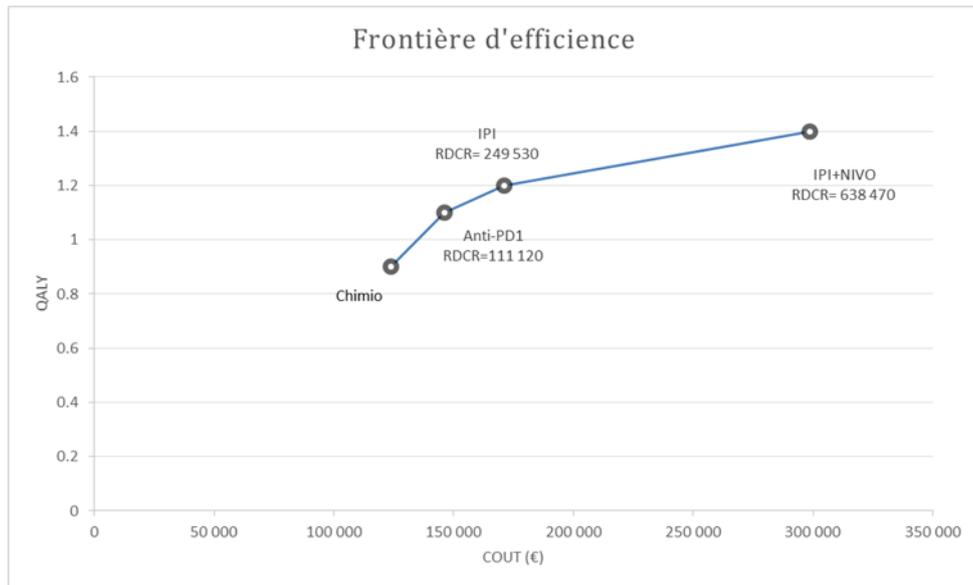


Figure A 8: Frontière d'efficacité des stratégies indiquées dans les patients atteints de MM non porteurs de la mutation BRAF (HT=5 ans)

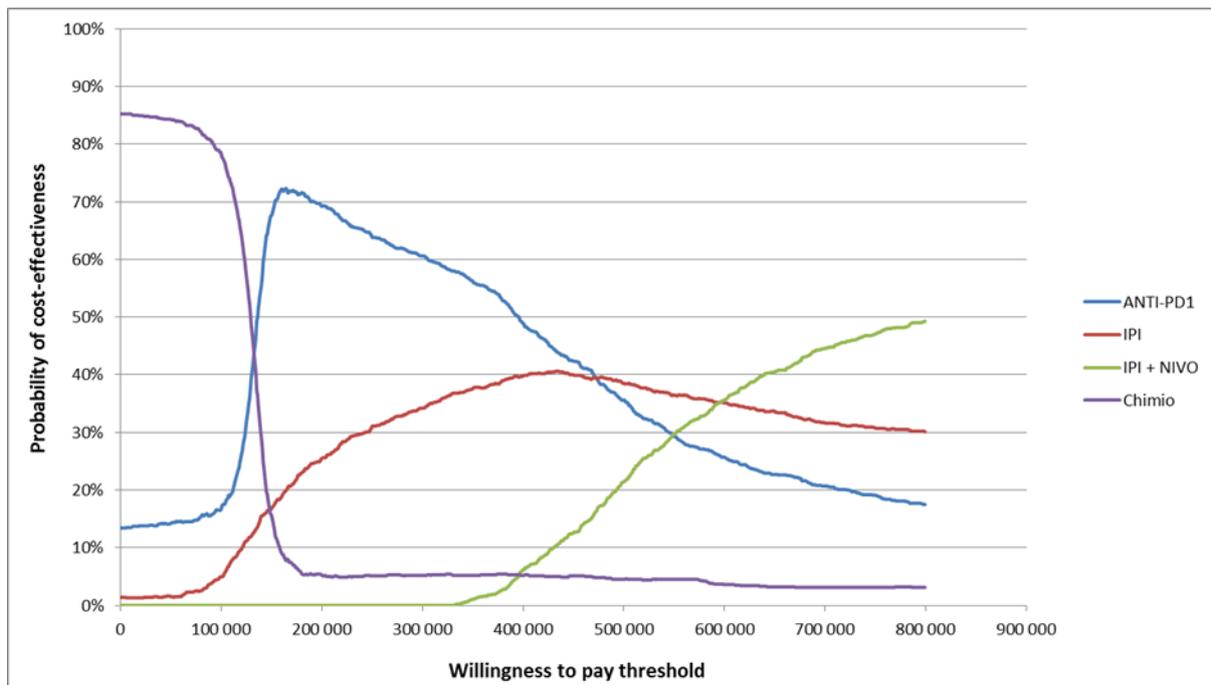


Figure A 9: Courbe d'acceptabilité multi-options (*SAUVAGE*) à 5 ans

Table A 18: Espérance de vie et coût moyen par patient issus du modèle BRAF multi-état à 15 ans

Stratégies	Temps moyen en 1 ^{ère} ligne de traitement [IC _{95%}]	Temps moyen en 2 ^{ème} ligne de traitement [IC _{95%}]	Espérance de vie globale moyenne [IC _{95%}]	QALYs [IC _{95%}]	Coûts moyen [IC _{95%}], (€)	Pourcentage de patients vivants à 15 ans
Bi-TC ¹ → Anti-PD1	21,7 [14.4-34.8] mois 1,8 [1.2-2.9] ans	19,8 [8.0-32.6] mois 1,7 [0.7-2.7] ans	41,5 [27.1-59.0] mois 3,5 [2.3-4.9] ans	2,6 [1.7-3.7]	476 134 [324 434-678 893]	7% [2-16]
Anti-PD1 → Bi-TC ¹	16,5 [5.6-27.3] mois 1,4 [0.5-2.2] ans	39,2 [14.9-76.7] mois 3,3 [1.2-6.4] ans	55,7 [27.8-91.3] mois 4,6 [2.3-7.6] ans	3,7 [1.8-6.1]	589 511 [283 308-998 899]	16% [4-47]
IPI+NIVO → Bi-TC ¹	9,7 [4.5-17.0] mois 0,8 [0.4-1.4] ans	29,7 [14.5-54.2] mois 2,5 [1.2-4.5] ans	39,4 [22.4-65.0] mois 3,3 [1.9-5.4] ans	2,3 [1.3-3.8]	601 745 [362 953-919 625]	8% [3-27]
Mono-TC ² → Bi-TC ¹	12,8 [6.9-27.1] mois 1,1 [0.6-2.3] ans	33,2 [13.4-56.7] mois 2,8 [1.1-4.7] ans	46,0 [24.0-74.8] mois 3,8 [2.0-6.2] ans	2,6 [1.4-4.3]	481 282 [258 297-781 441]	10% [2-30]
Mono-TC ² → Anti-PD1	23,1 [13.0-42.7] mois 1,9 [1.1-3.6] ans	22,5 [7.1-45.9] mois 1,9 [0.6-3.8] ans	45,6 [27.5-76.7] mois 3,8 [2.3-6.4] ans	2,8 [1.7-4.7]	425 674 [255 293-718 525]	9% [2-29]

Table A 19: Espérance de vie et coût moyen par patient issus du modèle SAUVAGE multi-état à 15 ans

Stratégies	Temps moyen en 1 ^{ère} ligne de traitement [IC _{95%}]	Temps moyen en 2 ^{ème} ligne de traitement [IC _{95%}]	Espérance de vie globale moyenne [IC _{95%}]	QALYs [IC _{95%}]	Coûts moyen [IC _{95%}], (€)	Pourcentage de patients vivants à 15 ans
Anti-PD1	14,2 [10.8-19.1] mois 1,2 [0.9-1.6] ans	9,3 [5.1-13.4] mois 0,8 [0.4-1.1] ans	23,5 [17.4-29.5] mois 2,0 [1.5-2.5] ans	1,4 [1.0-1.7]	186 435 [138 048-233 660]	2% [1-4]
Ipilimumab	5,9 [4.0-8.7] mois 0,5 [0.3-0.7] ans	20,2 [10.4-30.4] mois 1,7 [0.9-2.5] ans	26,0 [16.4-36.2] mois 2,2 [1.4-3.0] ans	1,5 [1.0-2.1]	203 528 [143 342-265 906]	4% [1-8]
IPI+NIVO	22,9 [11.8-35.4] mois 1,9 [1.0-2.9] ans	5,9 [2.7-13.7] mois 0,5 [0.2-1.1] ans	28,8 [17.6-43.2] mois 2,4 [1.5-3.6] ans	1,8 [1.1-2.6]	381 807 [238 165-571 985]	3% [1-9]
Chimiothérapie	4,1 [2.2-6.9] mois 0,3 [0.2-0.6] ans	17,7 [8.3-30.6] mois 1,5 [0.7-2.6] ans	21,9 [12.4-34.7] mois 1,8 [1.0-2.9] ans	1,2 [0.7-1.9]	163 284 [86 085-267 023]	3% [0-9]

Table A 20: Efficience des différentes stratégies (BRAf) à 15 ans

	Coût total (€)	QALYs	Dominance stricte
Mono-TC - Anti-PD1	425 674	2.8	NON
Bi-TC - Anti-PD1	476 134	2.6	OUI
Mono-TC - Bi-TC	481 282	2.6	OUI
Anti-PD1 - Bi-TC	589 511	3.7	NON
IPI+NIVO - Bi-TC	601 745	2.3	OUI

Table A 21: Stratégies constituant la frontière d'efficience (BRAf) à 15 ans

	Coût (€)	ΔCout (€)	QALYs	ΔQALYs	RDCR (€/QALY)
Mono-TC- Anti-PD1	425 674		2.8		
Anti-PD1- Bi-TC	589 511	163 837	3.7	0.9	182 041

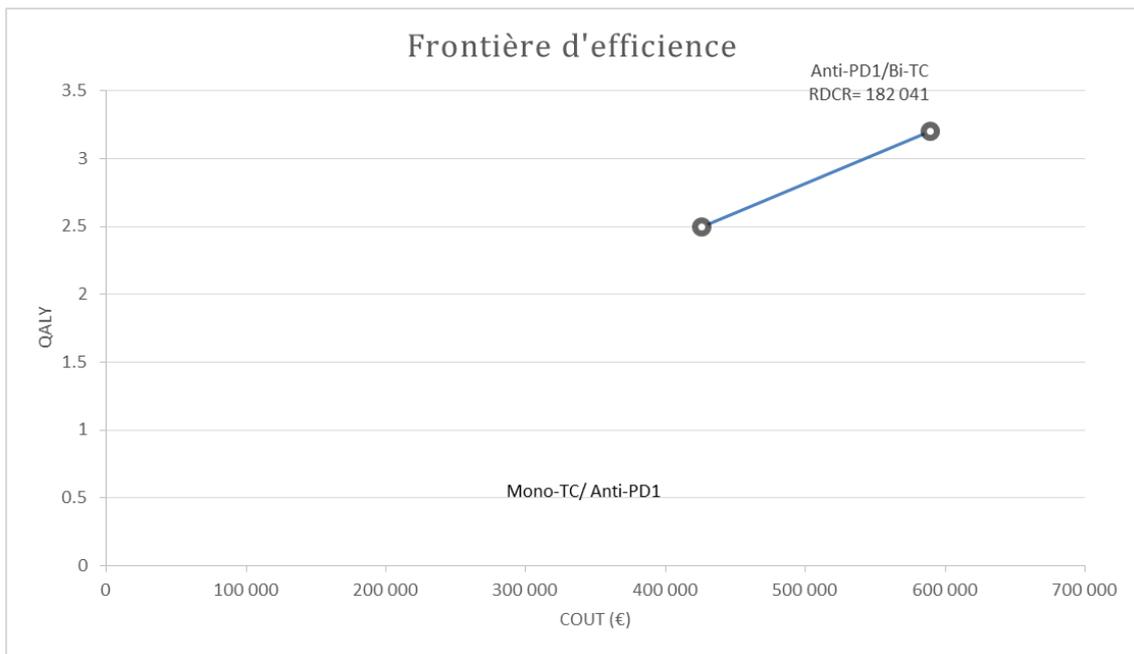


Figure A 10: Frontière d'efficacité des stratégies indiquées dans les patients atteints de MM BRAF muté (HT=15 ans)

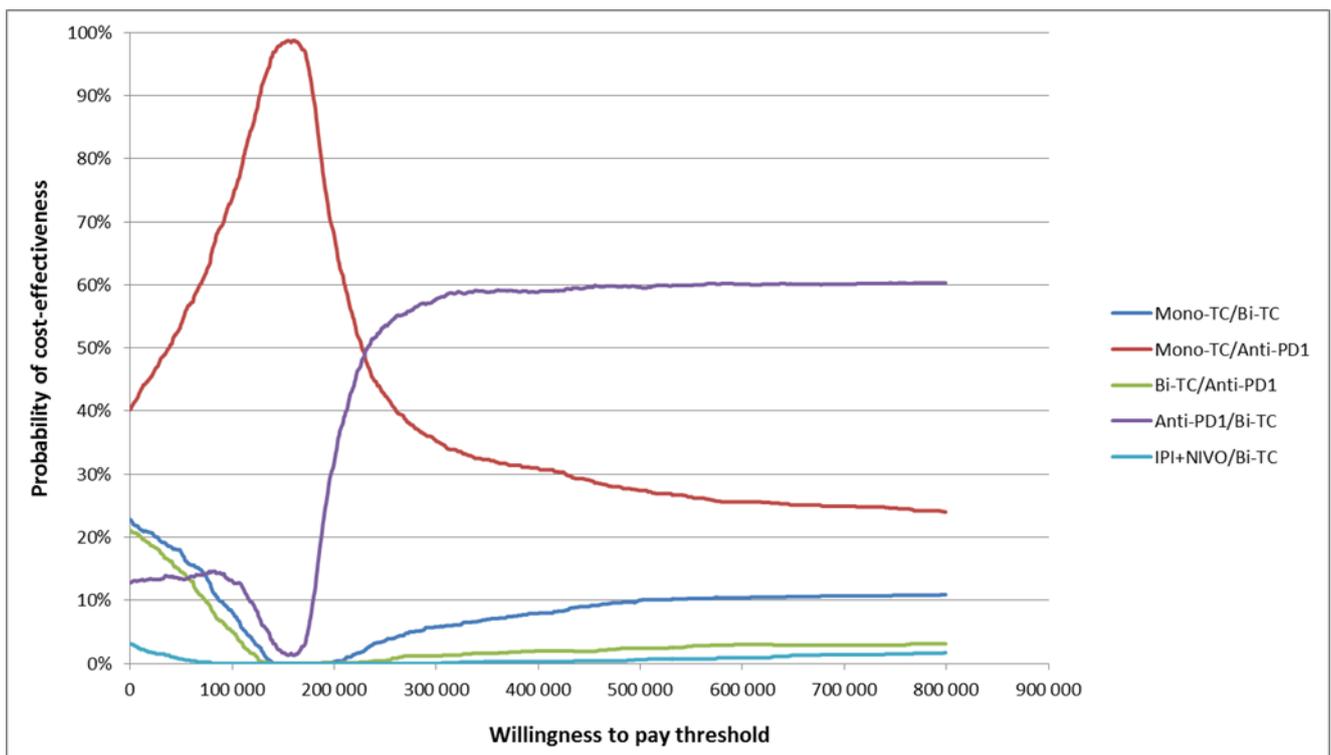


Figure A 11: Courbe d'acceptabilité multi-options (BRAf) à 15 ans

Table A 22: Stratégies constituant la frontière d'efficacité (*SAUVAGE*) à 15 ans

	Coût (€)	ΔCoût (€)	QALYs	ΔQALYs	RDCR (€/QALYs)
Chimiothérapie	163 284		1.2		
Anti-PD1	186 435	23 151	1.4	0.2	115 755
Ipilimumab	203 528	17 093	1.5	0.1	170 930
IPI+NIVO	381 807	178 279	1.8	0.3	594 263

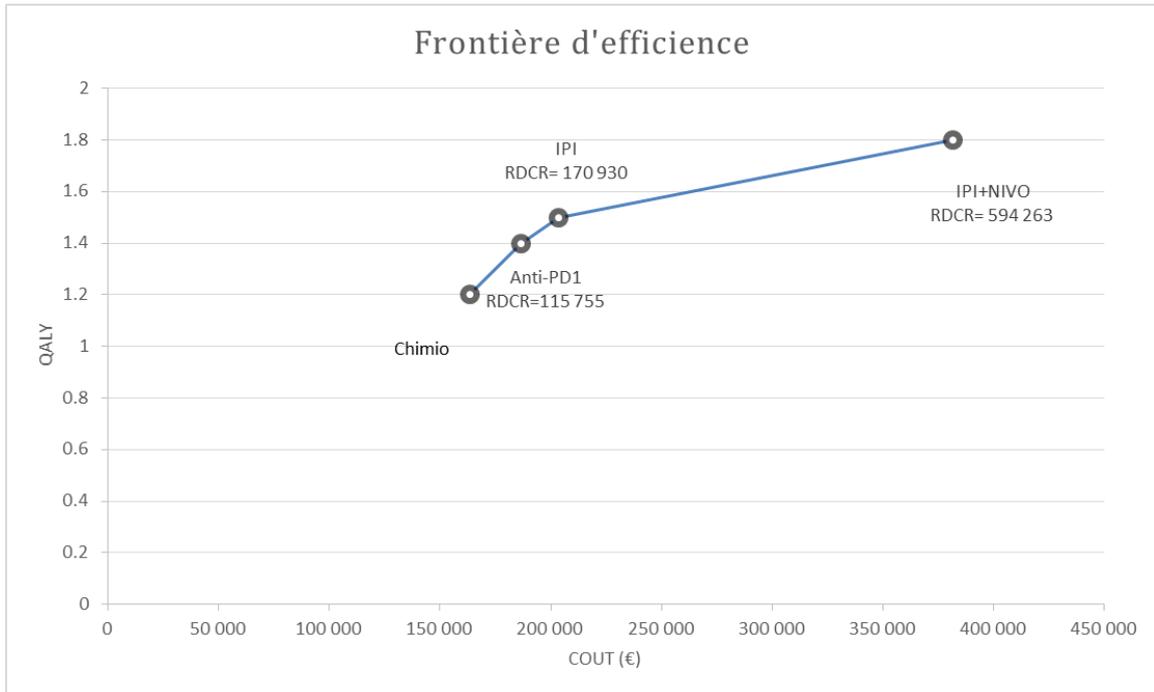


Figure A 12: Frontière d'efficacité des stratégies indiquées dans les patients atteints de MM non porteurs de la mutation BRAF (HT=15 ans)

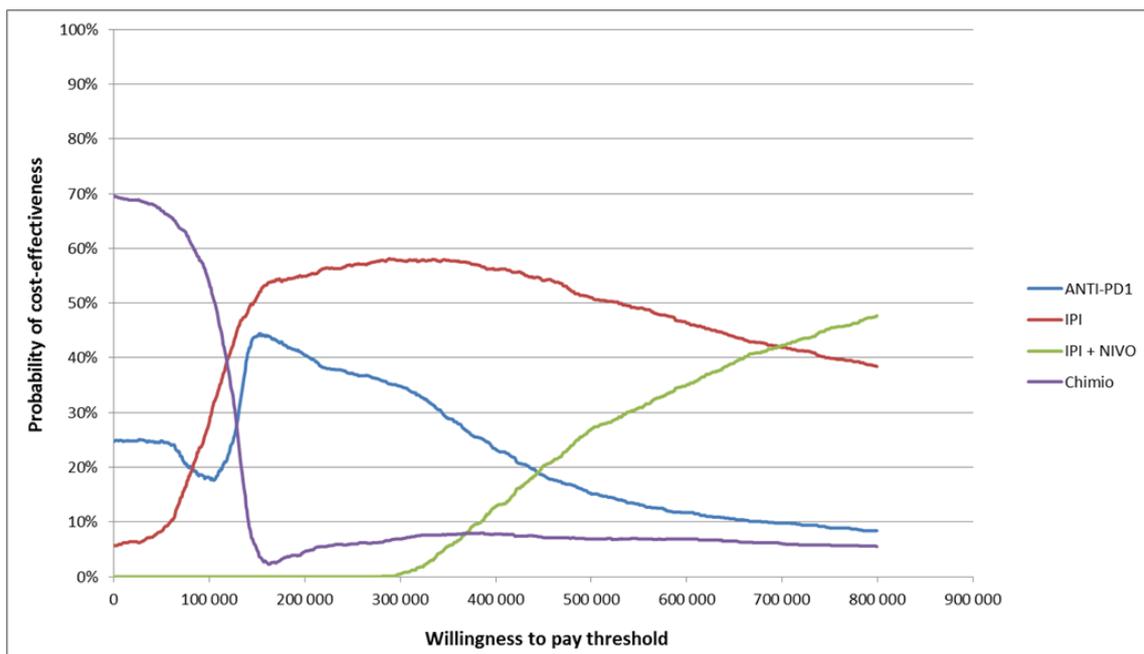


Figure A 13: Courbe d'acceptabilité multi-options (*SAUVAGE*) à 15 ans

Table A 23: Espérance de vie et coût moyen par patient issus du modèle BRAF multi-état avec un taux d'actualisation fixé à 0%

Stratégies	Temps moyen en 1 ^{ère} ligne de traitement [IC _{95%}]	Temps moyen en 2 ^{ème} ligne de traitement [IC _{95%}]	Espérance de vie globale moyenne [IC _{95%}]	QALYs [IC _{95%}]	Coûts moyen [IC _{95%}], (€)	Pourcentage de patients vivants à 10 ans
Bi-TC ¹ → Anti-PD1	23,4 [15.0-35.7] mois 2,0 [1.2-3.0] ans	19,8 [8.3-31.3] mois 1,6 [0.7-2.6] ans	43,2 [28.6-59.3] mois 3,6 [2.4-4.9] ans	2,7 [1.8-3.7]	498 928 [342 620-693 808]	12% [5-24]
Anti-PD1→ Bi-TC ¹	16,7 [5.8-28.5] mois 1,4 [0.5-2.4] ans	38,0 [15.4-71.7] mois 3,2 [1.3-6.0] ans	54,8 [28.4-86.8] mois 4,6 [2.4-7.2] ans	3,6 [1.9-5.8]	577 664 [292 432-936 186]	22% [6-54]
IPI+NIVO→Bi-TC ¹	10,2 [4.5-17.8] mois 0,8 [0.4-1.5] ans	29,7 [14.9-53.0] mois 2,5 [1.2-4.4] ans	39,9 [22.8-63.7] mois 3,3 [1.9-5.3] ans	2,3 [1.3-3.7]	616 427 [372 412-915 269]	13% [5-33]
Mono-TC ² → Bi-TC ¹	12,8 [7.2-28.3] mois 1,1 [0.6-2.4] ans	34,2 [13.8-54.0] mois 2,8 [1.2-4.5] ans	47,0 [25.2-72.6] mois 3,9 [2.1-6.0] ans	2,7 [1.4-4.2]	491 321 [267 755-767 535]	16% [5-38]
Mono-TC ² → Anti-PD1	23,3 [13.9-43.6] mois 1,9 [1.2-3.6] ans	22,1 [7.9-44.8] mois 1,8 [0.7-3.7] ans	45,4 [28.6-75.6] mois 3,8 [2.4-6.3] ans	2,8 [1.8-4.7]	423 807 [263 409-705 367]	14% [5-40]

Table A 24: Espérance de vie et coût moyen par patient issus du modèle SAUVAGE multi-état avec un taux d'actualisation fixé à 0%

Stratégies	Temps moyen en 1 ^{ère} ligne de traitement [IC _{95%}]	Temps moyen en 2 ^{ème} ligne de traitement [IC _{95%}]	Espérance de vie globale moyenne [IC _{95%}]	QALYs [IC _{95%}]	Coûts moyen [IC _{95%}], (€)	Pourcentage de patients vivants à 10 ans
Anti-PD1	15,9 [11.3-19.6] mois 1,3 [0.9-1.6] ans	9,1 [5.4-13.9] mois 0,8 [0.5-1.2] ans	25,0 [18.5-30.6] mois 2,1 [1.5-2.5] ans	1,5 [1.1-1.8]	197 155 [145 058-243 952]	5% [2-7]
Ipilimumab	5,7 [4.0-9.1] mois 0,5 [0.3-0.8] ans	21,0 [11.0-31.4] mois 1,7 [0.9-2.6] ans	26,7 [17.2-37.2] mois 2,2 [1.4-3.1] ans	1,6 [1.0-2.2]	205 639 [1466 996-272 755]	6% [2-13]
IPI+NIVO	23,4 [12.4-36.0] mois 2,0 [1.0-3.0] ans	6,0 [2.9-14.0] mois 0,5 [0.2-1.2] ans	29,4 [17.9-44.0] mois 2,4 [1.5-3.7] ans	1,8 [1.1-2.7]	389 178 [243 483-587 907]	6% [2-14]
Chimiothérapie	4,2 [2.2-7.1] mois 0,4 [0.2-0.6] ans	18,3 [8.7-31.1] mois 1,5 [0.7-2.6] ans	22,5 [12.7-35.2] mois 1,9 [1.1-2.9] ans	1,2 [0.7-1.9]	168 043 [90 235-273 329]	5% [1-12]

Table A 25: Efficience des différentes stratégies (BRAf) avec un taux d'actualisation fixé à 0%

	Coût total (€)	QALYs	Dominance stricte
Mono-TC - Anti-PD1	423 807	2.8	-
Mono-TC - Bi-TC	491 321	2.7	OUI
Bi-TC - Anti-PD1	498 928	2.7	OUI
Anti-PD1 - Bi-TC	577 664	3.6	NON
IPI+NIVO - Bi-TC	616 427	2.3	OUI

Table A 26: Stratégies constituant la frontière d'efficience (BRAf) avec un taux d'actualisation fixé à 0%

	Coût (€)	ΔCout (€)	QALYs	ΔQALYs	RDCR (€/QALY)
Mono-TC- Anti-PD1	423 807		2.8		
Anti-PD1- Bi-TC	577 664	153 857	3.6	0.8	192 321

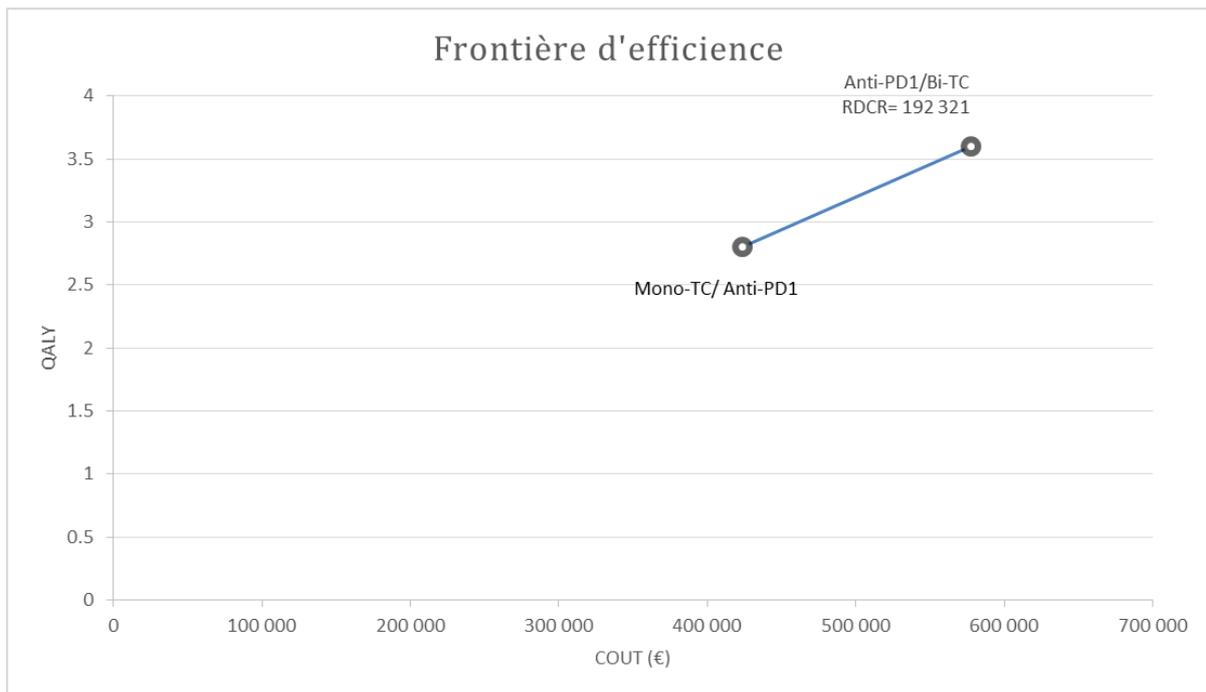


Figure A 14: Frontière d'efficacité des stratégies indiquées dans les patients atteints de MM BRAF muté (taux d'actualisation = 0%)

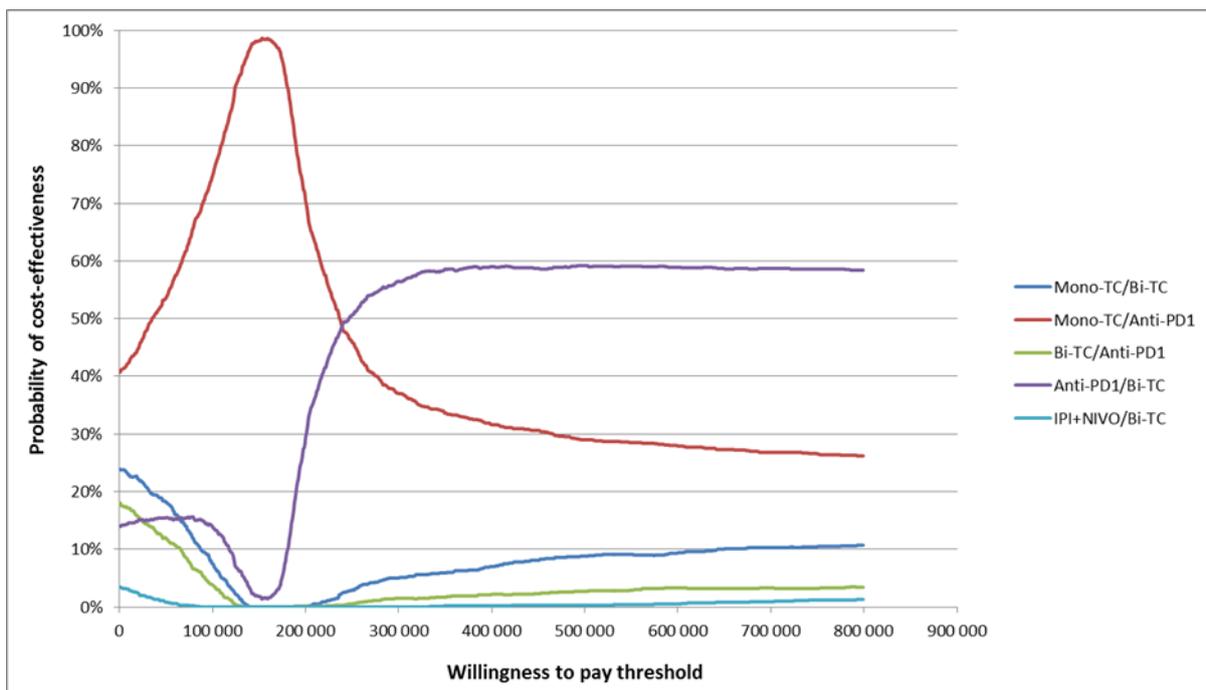


Figure A 15: Courbe d'acceptabilité multi-options (BRAF) avec un taux d'actualisation fixé à 0%

Table A 27: Stratégies constituant la frontière d'efficacité (*SAUVAGE*) avec un taux d'actualisation fixé à 0%

	Coût (€)	ΔCoût (€)	QALYs	ΔQALYs	RDCR (€/QALYs)
Chimiothérapie	168 043		1.2		
Anti-PD1	197 155	29 112	1.5	0.3	97 040
Ipilimumab	205 639	8 484	1.6	0.1	84 840
IPI+NIVO	389 178	183 539	1.8	0.2	917 695

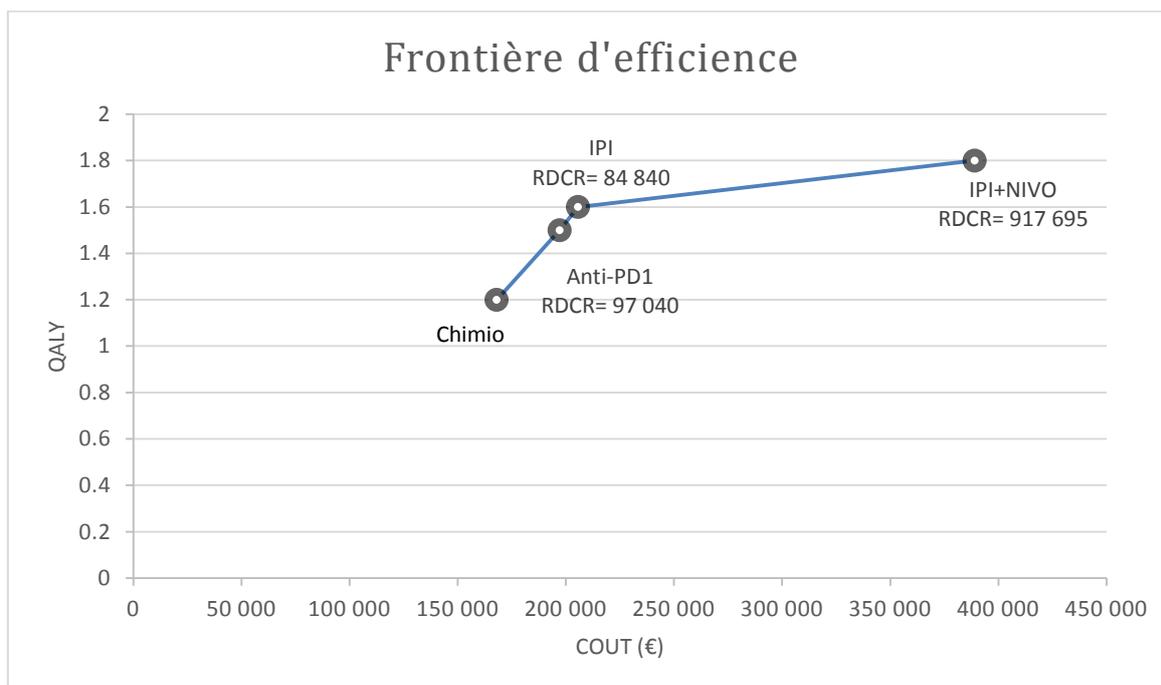


Figure A 16: Frontière d'efficacité des stratégies indiquées dans les patients atteints de MM non porteurs de la mutation BRAF (taux d'actualisation = 0%)

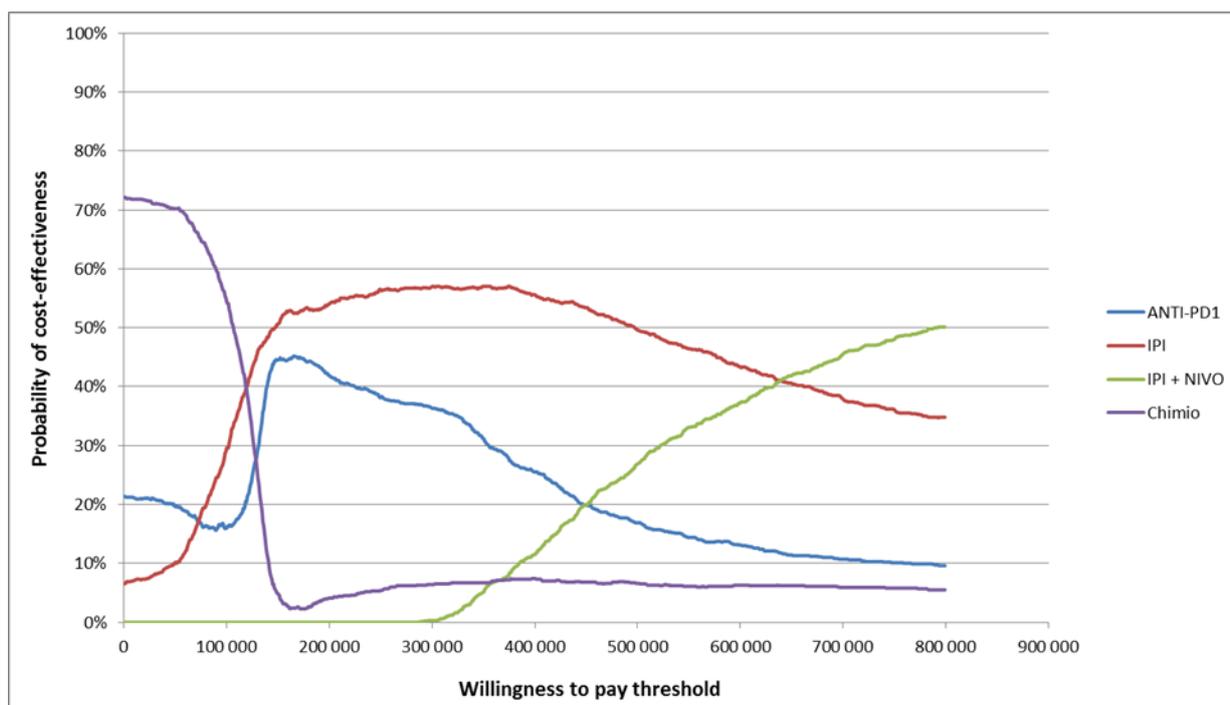


Figure A 17: Courbe d'acceptabilité multi-options (*SAUVAGE*) avec un taux d'actualisation fixé à 0%

Table A 28: Espérance de vie et coût moyen par patient issus du modèle BRAF multi-état avec une distribution exponentielle

Stratégies	Temps moyen en 1 ^{ère} ligne de traitement [IC _{95%}]	Temps moyen en 2 ^{ème} ligne de traitement [IC _{95%}]	Espérance de vie globale moyenne [IC _{95%}]	QALYs [IC _{95%}]	Coûts moyen [IC _{95%}], (€)	Pourcentage de patients vivants à 10 ans
Bi-TC ¹ → Anti-PD1	16,3 [11.5-25.9] mois 1,4 [1.0-2.2] ans	13,2 [4.6-29.2] mois 1,1 [0.3-2.4] ans	29,5 [19.0-47.0] mois 2,5 [1.6-3.9] ans	1,9 [1.2-2.9]	343 198 [230 649-523 612]	0% [0-9]
Anti-PD1 → Bi-TC ¹	12,7 [4.6-24.1] mois 1,1 [0.4-2.0] ans	23,9 [5.7-67.7] mois 2,0 [0.5-5.6] ans	36,6 [16.0-78.1] mois 3,1 [1.3-6.5] ans	2,4 [1.0-5.2]	382 417 [163 829-867 585]	3% [0-64]
IPI+NIVO → Bi-TC ¹	7,3 [3.7-12.5] mois 0,6 [0.2-1.0] ans	19,8 [6.3-52.2] mois 1,7 [0.5-4.3] ans	27,1 [13.1-59.3] mois 2,3 [1.1-4.9] ans	1,6 [0.8-3.5]	425 118 [237 494-794 637]	1% [0-30]
Mono-TC ² → Bi-TC ¹	13,4 [7.0-25.8] mois 1,1 [0.6-2.2] ans	22,2 [6.9-51.2] mois 1,9 ans [0.6-4.3]	35,6 [17.3-69.1] mois 3,0 [1.4-5.6] ans	2,0 [1.0-4.0]	381 597 [190 761-716 117]	2% [0-42]
Mono-TC ² → Anti-PD1	17,5 [11.4-34.2] mois 1,5 [0.9-2.8] ans	19,3 [5.1-50.1] mois 1,6 [0.4-4.2] ans	36,8 [22.9-71.8] mois 3,1 [1.9-6.0] ans	2,3 [1.4-4.4]	345 195 [213 057-682 578]	2% [0-44]

Table A 29: Espérance de vie et coût moyen par patient issus du modèle *SAUVAGE* multi-état avec une distribution exponentielle

Stratégies	Temps moyen en 1 ^{ère} ligne de traitement [IC _{95%}]	Temps moyen en 2 ^{ème} ligne de traitement [IC _{95%}]	Espérance de vie globale moyenne [IC _{95%}]	QALYs [IC _{95%}]	Coûts moyen [IC _{95%}], (€)	Pourcentage de patients vivants à 10 ans
Anti-PD1	9,9 [6.6-14.1] mois 0,8 [0.6-1.2] ans	5,7 [2.6-9.7] mois 0,5 [0.2-0.8] ans	15,6 [10.2-21.6] mois 1,3 [0.8-1.8] ans	0,92 [0.6-1.3]	123 839 [80 052-171 487]	0% [0-1]
Ipilimumab	4,9 [2.7-7.7] mois 0,4 [0.2-0.6] ans	17,1 [7.9-30.5] mois 1,4 [0.7-2.5] ans	22,1 [12.2-35.7] mois 1,8 [1.0-3.0] ans	1,30 [0.7-2.1]	171 966 [107 177-251 475]	1% [0-10]
IPI+NIVO	20,5 [8.7-35.8] mois 1,7 [0.7-3.0] ans	4,0 [1.3-12.2] mois 0,3 [0.1-1.0] ans	24,5 [11.9-41.4] mois 2,0 [1.0-3.4] ans	1,50 [0.7-2.5]	318 670 [157 201-551 048]	0% [0-7]
Chimiothérapie	2,9 [1.6-4.8] mois 0,2 [0.1-0.4] ans	13,1 [5.3-29.8] mois 1,1 [0.4-2.5] ans	16,0 [7.7-32.9] mois 1,3 [0.6-2.7] ans	0,87 [0.4-1.8]	120 712 [56 742-255 395]	1% [0-12]

Table A 30: Efficience des différentes stratégies (BRAf) avec une distribution exponentielle

	Coût total (€)	QALYs	Dominance stricte
Bi-TC - Anti-PD1	343 198	1.9	NON
Mono-TC - Anti-PD1	345 195	2.3	NON
Mono-TC - Bi-TC	381 597	2	OUI
Anti-PD1 - Bi-TC	382 417	2.4	NON
IPI+NIVO - Bi-TC	425 119	1.6	OUI

Table A 31: Stratégies constituant la frontière d'efficience (BRAf) avec une distribution exponentielle

	Coût (€)	ΔCout (€)	QALYs	ΔQALYs	RDCR (€/QALY)
Bi-TC - Anti-PD1	343 198		1.9		
Mono-TC - Anti-PD1	345 195	1 997	2.3	0.4	4992.5
Anti-PD1 - Bi-TC	382 417	37 222	2.4	0.1	372220

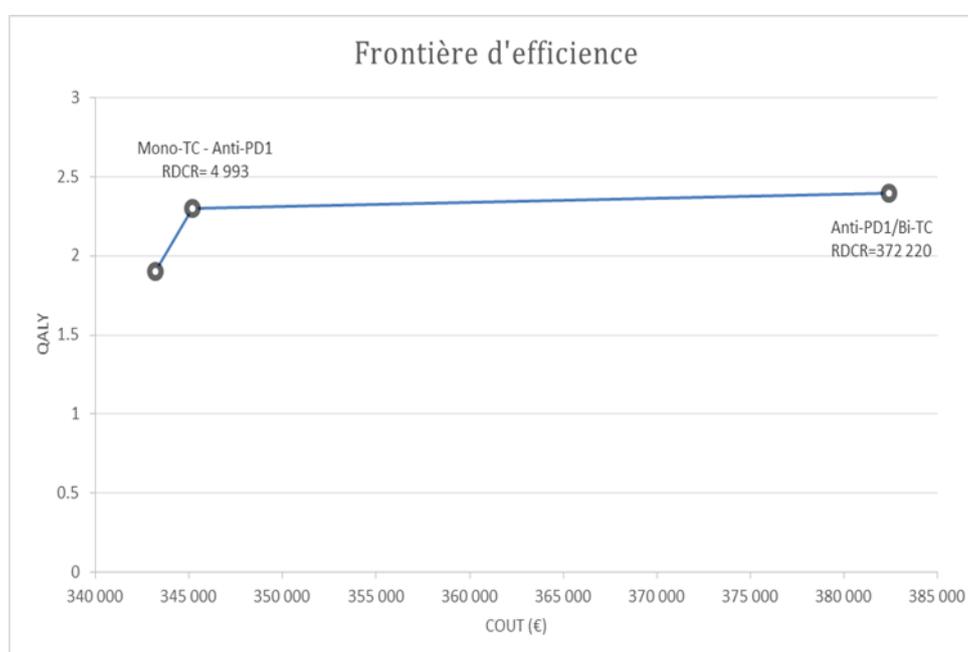


Figure A 18: Frontière d'efficience des stratégies indiquées dans les patients atteints de MM BRAf muté (distribution: exponentielle)

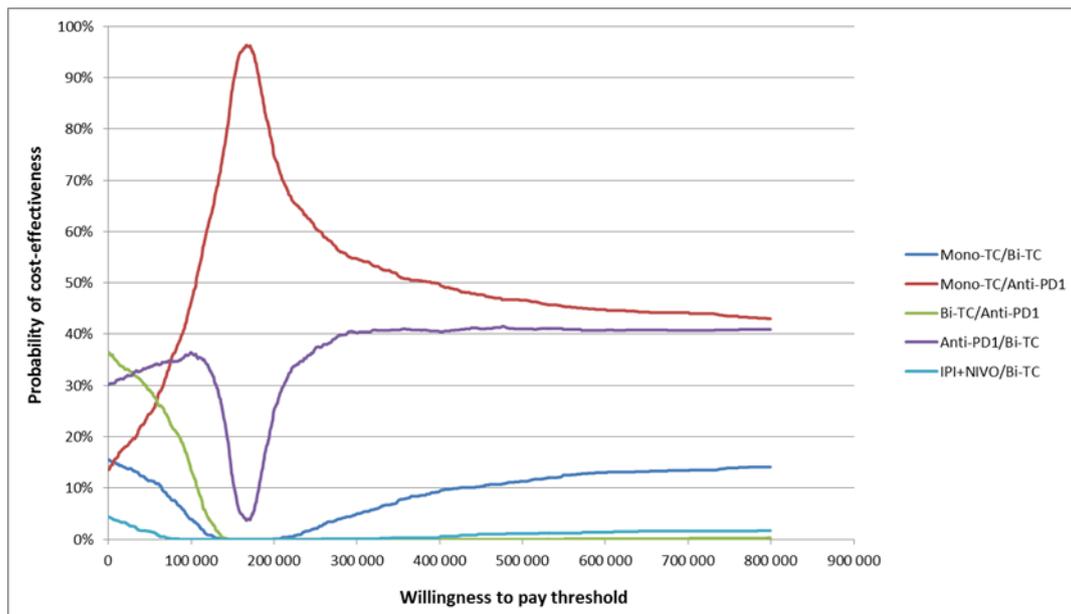


Figure A 19: Courbe d'acceptabilité multi-options (BRAf) avec une distribution exponentielle

Table A 32: Stratégies constituant la frontière d'efficacité (SAUVAGE) avec une distribution exponentielle

	Coût (€)	ΔCout (€)	QALYs	ΔQALYs	RDCR (€/QALYs)
Chimio	120 712		0.87		
PD1	123 839	3 127	0.92	0.05	62540
IPI	171 966	48 127	1.3	0.38	126650
IPI+NIVO	318 670	146 704	1.5	0.2	733520

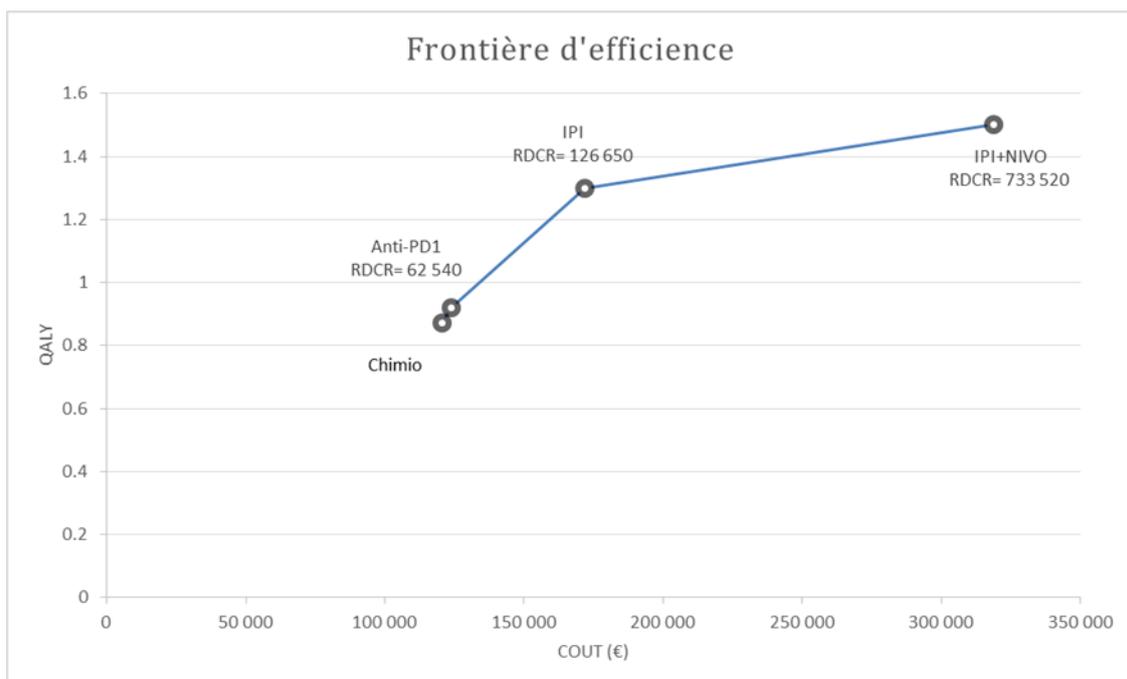


Figure A 20: Frontière d'efficacité des stratégies indiquées chez les patients de MM non porteurs de la mutation BRAf (distribution : exponentielle)

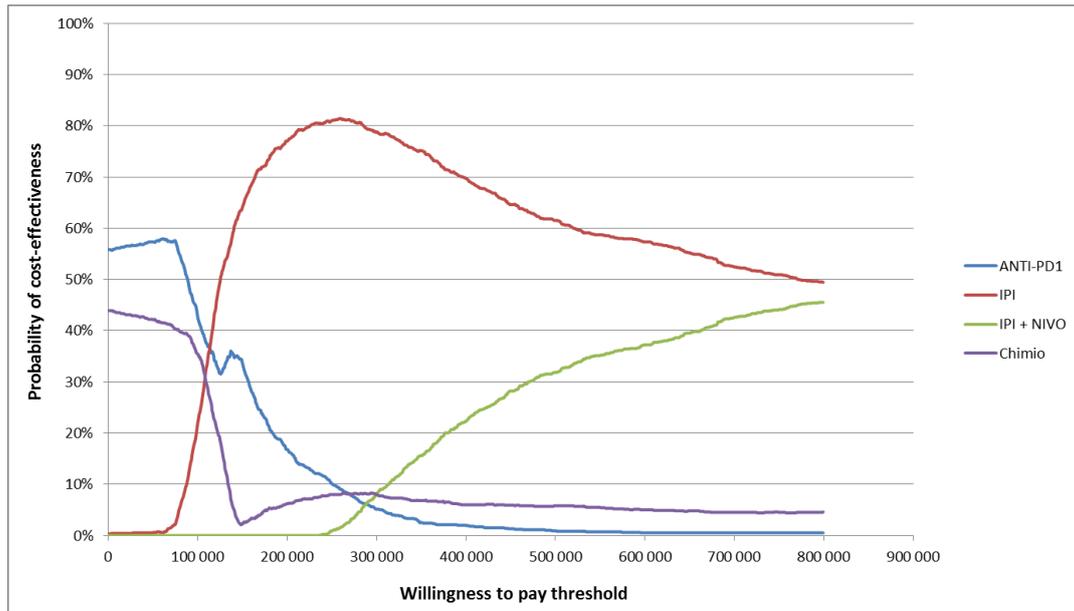


Figure A 21: Courbe d'acceptabilité multi-options (SAUVAGE) avec une distribution exponentielle

Table A 33: Efficience des différentes stratégies (BRAf) en analyse coût-efficacité

	Coût total (€)	Année de vie	Dominance stricte
Mono-TC - Anti-PD1	375 736	3.4	-
Mono-TC - Bi-TC	435 702	3.5	NON
Bi-TC - Anti-PD1	446 766	3.2	OUI
Anti-PD1 - Bi-TC	502 045	4	NON
IPI+NIVO - Bi-TC	558 168	2.1	OUI

Table A 34: Stratégies constituant la frontière d'efficience (BRAf) en analyse coût-efficacité

	Coût (€)	Δ Coût (€)	Année de vie	Δ Année de vie	RDCR (€/Année de vie)
Mono-TC- Anti-PD1	375 736		3.4		
Mono-TC- Bi-TC	435 702	59 966	3.5	0.1	599 660
Anti-PD1- Bi-TC	502 045	66 343	4	0.5	132 686

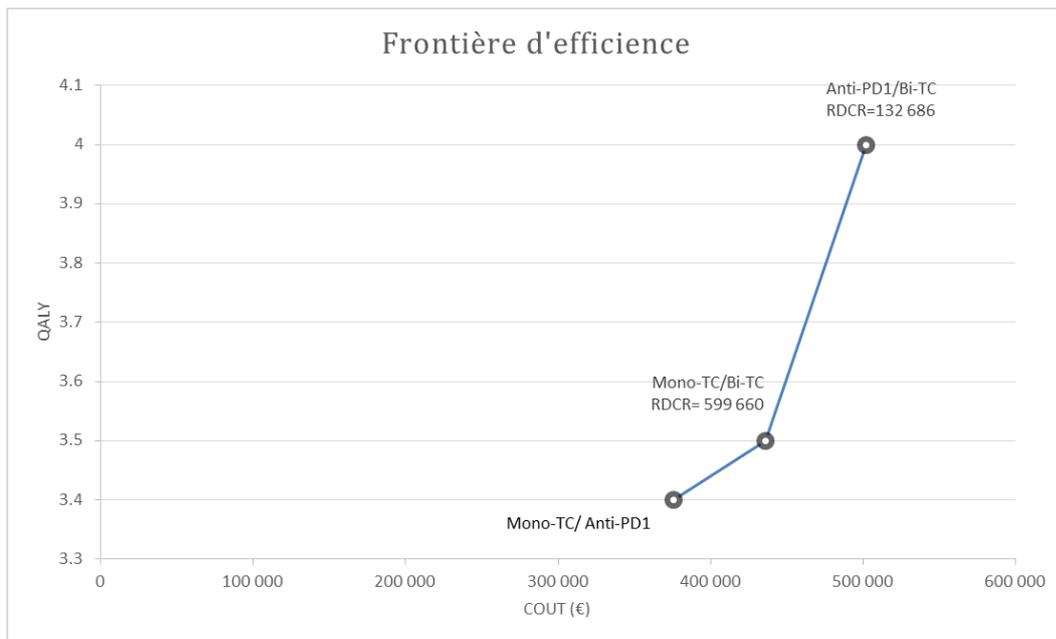


Figure A 22 : Frontière d'efficacité des stratégies indiquées dans les patients atteints de MM BRAF muté selon une analyse coût-efficacité

Table A 35: Stratégies constituant la frontière d'efficacité (*SAUVAGE*) en analyse coût-efficacité

	Coût (€)	Δ Coût (€)	Année de vie	Δ Année de vie	RDCR (€/Année de vie)
Chimio	151 475		1.7		
PD1	178 726	27 251	1.9	0.2	136255
IPI	190 322	11 596	2	0.1	115960
IPI+NIVO	351 590	161 268	2.2	0.2	806340

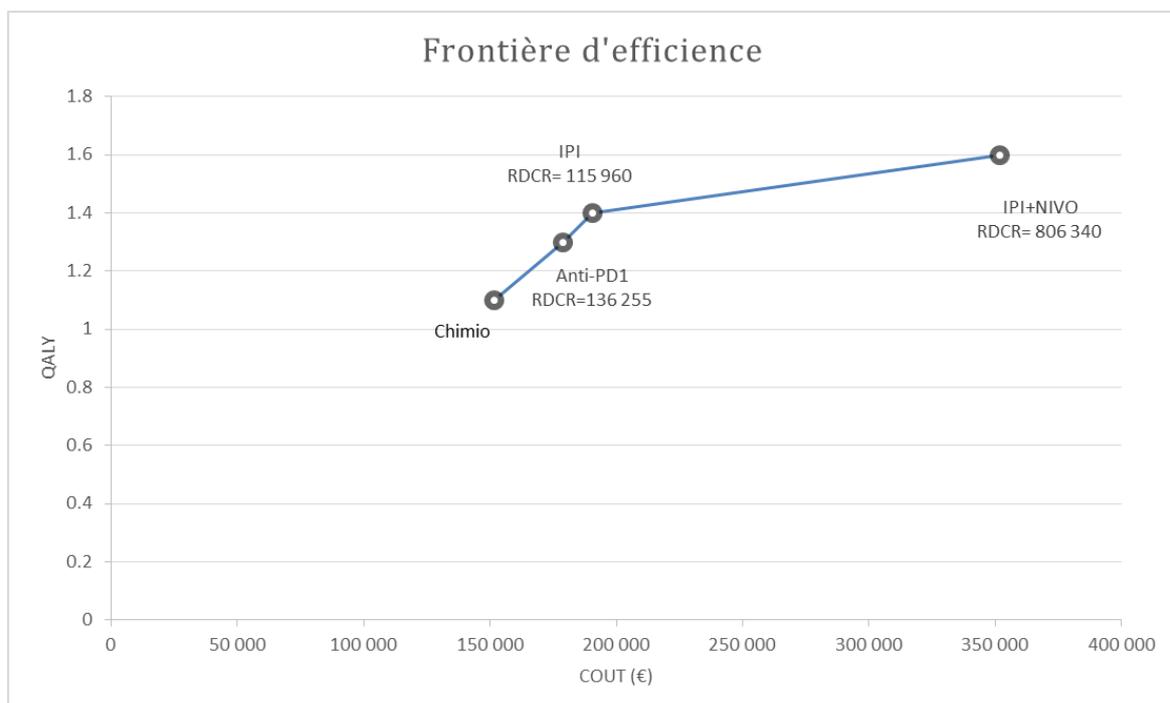


Figure A 23 : Frontière d'efficacité des stratégies indiquées dans les patients atteints de MM non porteurs de la mutation BRAF selon une analyse coût-efficacité



Titre : Evaluation médico-économique de la prise en charge du mélanome métastatique en vie réelle à partir de la cohorte MelBase

Mots clés : Mélanome métastatique, Vie réelle, Coûts, Qualité de vie, Efficience, Modélisation

Résumé : Depuis 2011, l'arrivée séquentielle de 8 molécules a grandement amélioré la prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique (MM). Les 8 stratégies thérapeutiques ont montré leur efficacité au travers d'essais cliniques de phase III, mais, la démonstration du gain de survie des traitements du MM comporte quelques limites inhérentes au contexte des essais cliniques. Les patients inclus au sein des essais sont sélectionnés et ne sont pas représentatifs des patients de la vie réelle. Compte-tenu de l'arsenal thérapeutique dont disposent les médecins, les patients sont désormais traités par plusieurs lignes de traitement, ce qui n'était pas le cas au moment de ces essais. Par ailleurs, compte-tenu du bénéfice clinique important apporté par ces médicaments, ils ont obtenu des prix élevés, jusqu'à 1 000 fois supérieurs aux anciennes chimiothérapies, posant la question de l'impact budgétaire et de l'efficience de ces traitements. Enfin, l'impact et l'évolution de ces nouvelles séquences de traitement sur la qualité de vie des patients, reste peu décrite.

Ainsi, l'objectif principal de cette thèse est de réaliser une évaluation médico-économique (EME) de la prise en charge du MM, incluant les différentes séquences de traitement, en vie réelle, en France, depuis la commercialisation des innovations thérapeutiques, à partir des données issues de la cohorte de patients atteints de MM, MelBase.

La première partie de ce travail a estimé le coût de prise en charge du MM depuis l'arrivée des innovations incluant les différentes lignes de traitement, en pratique courante. En 2017, le coût de la prise en charge du MM a été estimé à 269 682€ [IC95% : 244 196 ; 304 916] par patient, soit un coût multiplié par environ 165 depuis 2004, essentiellement lié à l'augmentation des coûts de traitements ainsi qu'à une survie prolongée.

La deuxième partie de la thèse a évalué la qualité de vie (QdV) des patients atteints de MM en pratique clinique courante

et plus spécifiquement l'impact du changement de ligne sur l'évolution de la QdV. Cette étude a montré que la QdV semble être relativement stable au cours du temps avec cependant, une diminution statistiquement significative du score de QdV au moment du changement de ligne, bien que la baisse observée soit non cliniquement significative.

A partir de ces résultats, l'efficience des différentes séquences de traitements dans le MM, en vie réelle, a été évaluée au sein de deux populations (BRAF et Sauvage). Au sein de la population BRAF, seules 2 stratégies sont présentes sur la frontière d'efficience. A un seuil de 150 000€ la stratégie Monothérapie ciblée-Anti-PD1 a environ 100% de chance d'être efficiente. A partir d'un seuil à 300 000€ la stratégie Anti-PD1-Bithérapie ciblée a 60% de chance d'être efficiente. Le Ratio Différentiel Coût-Résultat de la stratégie Anti-PD1-Bithérapie ciblée par rapport à la stratégie Monothérapie ciblée-Anti-PD1 est estimé à 180 441€/QALY.

Au sein de la population SAUVAGE, les 4 stratégies sont sur la frontière d'efficience. Pour des seuils compris entre 0 et 800 000€ seule la stratégie Chimiothérapie-Immunothérapie a plus de 50% de chance d'être efficiente.

Au-delà de ces résultats cliniques et économiques, ce travail démontre la faisabilité et souligne la difficulté de travailler sur des données observationnelles. En effet, avec l'arrivée précoce des traitements en oncologie, concomitante avec l'allongement des durées de traitement, les multiple lignes de traitement et l'augmentation de la durée de vie des patients, montre l'importance d'évaluations en vie réelle des séquences de traitement, sur des données plus matures que dans les essais cliniques. Cependant, ces analyses nécessitent l'utilisation d'outils méthodologiques adaptés, pour tenir compte de la variabilité des caractéristiques des patients, la prise en compte des données manquantes ou encore l'extrapolation des données.

Title : Cost-effectiveness of management of metastatic melanoma in real life from the MELBASE cohort

Keywords : Metastatic melanoma, real life, cost, quality of life, cost-effectiveness, modeling

Abstract: Since 2011, the commercialization of 8 new drugs has greatly improved the management of patients with metastatic melanoma (MM). Before 2011, it was mainly based on cytotoxic chemotherapy where patient's survival estimated at 1 year did not exceed 20%. Since 2011, the approval of 8 molecules has significantly enhanced patient management and today 1 year estimated patient's survival is up to 80%. The 8 therapeutic strategies have shown their efficacy through phase III clinical trials, but these different analyses have some limitations inherent to the context of clinical trials. First, the patients included in the trials are selected and are not representative of real-life patients. In addition, physicians have a significant number of therapeutic options available and patients are now treated by several treatment lines. Given the significant clinical benefit of these drugs, they have obtained high prices, up to 1,000 times higher than older treatments, raising the question of their efficiency.

Therefore, the main objective of this thesis is to perform a cost-effectiveness analysis of MM management, including the different treatment sequences, in real life, in France, in 2019. However, the analysis of observational data raises methodological challenges related to the use of data collected in real-life. Also the secondary objective of this work is a methodological reflexion on, how to adapt existing methodologies used in cost-effectiveness analysis in order to propose a methodology appropriate for medico-economic studies performed in a cohort.

This work was based on a cohort of MM patients, the MelBase cohort.

The first part of this work estimated the cost of MM management since the arrival of innovations including the different treatment lines, in real-life clinical practice. A multi-state model was used to extrapolate

costs considering dynamically the individual risks and events occurring during the observation period. In 2017, the cost of MM treatment was estimated at €269,682 [95%CI: 244,196; 304,916] per patient, a cost roughly multiplied by 165 since 2004, mainly due to increased treatment costs and prolonged survival.

The second part of the thesis described the quality of life (QoL) of MM patients, and more specifically the impact of therapy change was assessed on QoL evolution. This study showed that QoL is fairly stable over time, except at time of treatment change where a statistically significant QoL, albeit a limited decrease is observed.

The first 2 parts of this work allowed estimating the cost and QoL of patients with MM. Based on these results, the efficiency of immunotherapies and targeted therapies in MM, in France, was evaluated.

In the BRAF population, only 2 strategies are present on the efficiency frontier. The increment cost-effectiveness ratio of the Anti-PD1-Bi-targeted therapy compared to the Mono-targeted therapy-Anti-PD1 is estimated at 180 441€/QALY. Among the WILD population, the 4 strategies are on the frontier of efficiency. For thresholds between 0 and 800 000€ only the Chemotherapy-Immunotherapy strategy has more than 50% chance of being efficient.

In addition to clinical and economic results, this work highlights the importance of using observational data. With continues arrival of oncology treatments and the increase of patient follow-up (linked to a prolonged duration of treatment as well as management by multiple treatment lines), there is a need for more mature overall survival data. However, the methodological tools of cost-effectiveness analysis conducted in parallel with clinical trials seem no longer suitable for observational data, which need to be adapted.

