



HAL
open science

Évaluation clinique des innovations thérapeutiques en situation réelle de soin dans la prise en charge du mélanome métastatique

Emilie Casarotto

► To cite this version:

Emilie Casarotto. Évaluation clinique des innovations thérapeutiques en situation réelle de soin dans la prise en charge du mélanome métastatique. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2020. Français. NNT : 2020BORD0307 . tel-03905214

HAL Id: tel-03905214

<https://theses.hal.science/tel-03905214>

Submitted on 18 Dec 2022

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.

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE - SOCIÉTÉS, POLITIQUES ET SANTÉ PUBLIQUE

SPÉCIALITÉ - PHARMACOLOGIE
(Options : *pharmaco-épidémiologie, pharmacovigilance*)

Par Émilie CASAROTTO

**Évaluation clinique des innovations thérapeutiques en
situation réelle de soin dans la prise en charge du
mélanome métastatique**

Sous la direction de Mathieu MOLIMARD
(Co-encadrante : Laurie LEVY-BACHELOT)

Soutenue le 17 décembre 2020

Membres du jury :

M BÉGAUD, Bernard	Professeur émérite, CHU de Bordeaux	Président
Mme MICALLEF, Joëlle	PU-PH, CHU de Marseille	Rapporteur
M SALEM, Joe Elie	MCU-PH, hôpital Pitié-Salpêtrière	Rapporteur
M BOUSQUET, Philippe-Jean	Responsable du département Observation Veille et Évaluation, INCa	Examinateur
Mme DUTRIAUX, Caroline	PH, CHU de Bordeaux	Examinateur
Mme LEVY-BACHELOT, Laurie	Directeur évaluation épidémiologique et médico- économique, MSD France	Co-encadrante
M MOLIMARD, Mathieu	PU-PH, CHU de Bordeaux	Directeur

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur Bernard BÉGAUD
Madame Joëlle MICALLEF
Monsieur Joe-Elie SALEM
Monsieur Philippe-Jean BOUSQUET
Madame Caroline DUTRIAUX

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse.

A mes encadrants,

Monsieur Mathieu MOLIMARD, merci d'avoir accepté de diriger ce travail.

Madame Laurie LEVY-BACHELOT, merci pour ton accueil dans le monde de l'industrie pharmaceutique.

Madame Pernelle NOIZE, merci pour l'aide et le temps accordé pour mener à bien ce projet de thèse.

A mes équipes d'accueil,

Le service de pharmacologie de Bordeaux, merci pour votre accueil. Un merci particulier à l'équipe du plot pour le temps passé ensemble avec entraide et bienveillance.

L'équipe Market Access – MSD France et plus particulièrement l'équipe HEOR, merci également pour votre accueil.

A ma famille et mes amis,

Merci pour tout. Merci pour vos relectures et surtout pour votre soutien.

Titre : Évaluation clinique des innovations thérapeutiques en situation réelle de soin dans la prise en charge du mélanome métastatique

Résumé : Avec une augmentation d'environ 10 % par an, le mélanome est le cancer avec la plus forte augmentation d'incidence depuis cinquante ans. Détecté à un stade précoce, il est associé à un bon pronostic avec un taux de survie à 5 ans de 88 %. Le pronostic est plus sombre pour les formes métastatiques avec un taux de survie à 5 ans de 18 %. Les dix dernières années ont été marquées par l'émergence de nouvelles molécules dans le traitement des formes métastatiques avec un bénéfice sur la survie des patients. Ces traitements peuvent être classés en deux groupes : les thérapies ciblées et les immunothérapies. Après une revue de la littérature menant à la conclusion d'une complémentarité des sources d'informations pour l'évaluation des médicaments en vie réelle, différents projets ont été menés pour étudier la place des anti-PD1 dans la prise en charge du mélanome métastatique en pratique courante. Le premier axe de ce travail portait sur la description de l'évolution de la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un mélanome avancé. Une étude réalisée sur la base de données de pharmacovigilance de la Food and Drugs Administration (FDA) a permis d'étudier l'évolution des profils de sécurité des médicaments anticancéreux (nombre et types d'événements déclarés). Une deuxième étude réalisée sur le Système National des Données de Santé (SNDS) a permis de décrire l'évolution de l'incidence du mélanome métastatique, l'évolution des prises en charges thérapeutiques et l'évolution de la survie globale en France. Enfin, une étude menée sur base de données hospitalière régionale a permis d'investiguer sur les pratiques actuelles par sous-groupe cliniquement pertinents. Le deuxième axe portait sur l'étude spécifique d'une immunothérapie anti-PD1 : le pembrolizumab. Une étude réalisée sur une base de données clinico-biologique a permis d'obtenir des informations cliniques précises pour caractériser les patients utilisateurs du traitement et leur devenir. Ce travail de recherche utilisant différents canaux d'informations, a permis de préciser la place des anti-PD1 dans la prise en charge du mélanome.

Mots clés : mélanome métastatique, immunothérapie, pharmaco-épidémiologie, pharmacovigilance

Title: Clinical evaluation of therapeutic innovation to treat metastatic melanoma in real-life

Abstract: With an increase of about 10% per year, melanoma is the cancer with the highest increase in incidence in the last fifty years. Detected at an early stage, it is associated with a good prognosis with a 5-year survival rate of 88%. The prognosis is poorer for metastatic forms with a 5-year survival rate of 18%. The last ten years have been characterized by the emergence of many treatments for metastatic forms with a significant benefit on patient's survival. These treatments can be classified into two groups: targeted therapies and immunotherapies. After a review of the literature suggesting complementary data sources for the evaluation of drugs in real life, several projects were conducted to study the place of anti-PD1s in the management of metastatic melanoma in current practice. The first part of this work involved the description of the evolution of the therapeutic management of patients with advanced melanoma. A study carried out on the Food and Drugs Administration (FDA) pharmacovigilance database allowed researchers to study the evolution of the safety profiles of anticancer drugs (number and types of events reported). A second study carried out on the National Health Data System (SNDS) described the evolution of the incidence of metastatic melanoma, the evolution of therapeutic management and the evolution of overall survival in France. Finally, a study conducted on a regional hospital database made it possible to investigate current practices by clinically relevant subgroups. The second part focused on the study of one specific anti-PD1 immunotherapy: pembrolizumab. A study carried out on a clinico-biological database made it possible to obtain detailed clinical information to characterize the patients receiving the treatment and their evolution. This research work, using different information channels, has made it possible to clarify the role of anti-PD1s in the management of melanoma.

Key words: metastatic melanoma, immunotherapy, pharmaco-epidemiology, pharmacovigilance

INTITULÉ ET ADRESSE DU LABORATOIRE D'ACCUEIL

Cette thèse a été réalisée sous un contrat CIFRE (Conventions Industrielles de Formation par la REcherche) entre le 1^{er} mai 2017 et le 30 avril 2020. Les parties impliquées de cet accord tripartite ont été l'Unité de recherche U1219 Bordeaux Population Health, équipe « Médicament et santé des populations » et le groupe pharmaceutique MSD France.

Unité de recherche

Inserm U1219 Bordeaux Population Health,
Équipe « Médicament et santé des populations »
Centre de recherche INSERM U1219
Université de Bordeaux – ISPED case 11
146 rue Léo Saignat
33076 BORDEAUX cedex

Entreprise

MSD France
Équipe Health Economic and Outcome Research (HEOR) – Market access
MSD France
10-12 Cours Michelet
92800 PUTEAUX

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
INTITULÉ ET ADRESSE DU LABORATOIRE D'ACCUEIL	5
LISTE DES PRINCIPALES ABRÉVIATIONS	8
INDEX DES TABLEAUX	9
INDEX DES FIGURES	10
PRÉAMBULE	11
INTRODUCTION ET CONTEXTE	12
1. LE MÉLANOME MÉTASTATIQUE	12
1.1. <i>Description clinique</i>	12
1.1.1. Définitions en quelques points clés	12
1.1.2. Historique	12
1.1.3. Histologie	14
1.1.4. La structure de la peau	14
1.1.5. Les cancers de la peau	16
1.1.6. Apparition et développement.....	17
1.1.7. Les différentes formes de mélanome	18
1.1.7.1. Le mélanome superficiel extensif.....	18
1.1.7.2. Le mélanome nodulaire.....	19
1.1.7.3. Le mélanome de Dubreuilh	19
1.1.7.4. Le mélanome acral-lentigineux	19
1.1.8. Classification tumorale	20
1.2. <i>Épidémiologie</i>	25
1.2.1. Incidence.....	25
1.2.2. Mortalité.....	27
1.2.3. Facteurs de risques	30
1.3. <i>Prise en charge thérapeutique</i>	31
1.3.1. Évolution des prises en charges et arsenal thérapeutique	31
1.3.2. Les traitements	32
La chirurgie	32
La radiothérapie	33
La chimiothérapie.....	33
Les thérapies dites « ciblées »	34
Les immunothérapies	50
1.3.3. Recommandations actuelles de prise en charge thérapeutique en France.....	65
2. LE RECUEIL DE DONNEES EN VIE REELLE	70
OBJECTIFS DU TRAVAIL DE RECHERCHE	76
PARTIE EXPERIMENTALE	79
1. ETAT DES LIEUX DES SOURCES DE DONNÉES DISPONIBLES	79
1.1. <i>Quelles sources de données sont disponibles en France pour mener des évaluations post-commercialisation des nouveaux traitements en oncologie ?</i>	79
1.1.1. Contexte.....	79
1.1.2. Objectif	80
1.1.3. Méthode	80
1.1.4. Résultats et discussion.....	81
1.1.5. Résumé	82
1.2. <i>Les principales bases de données médico-administrative françaises – une autre production sur le sujet réalisée durant ce doctorat</i>	93
1.2.1. Contexte.....	93
1.2.2. Objectif	94
1.2.3. Méthode	94
1.2.4. Résultats et discussion.....	94
1.2.5. Résumé	95
2. ÉTUDES ÉPIDEMIOLOGIQUES SUR LE MELANOME AVANCÉ	96

2.1.	<i>Étude de la sécurité d'emploi des médicaments anticancéreux utilisés dans le traitement du mélanome métastatique</i>	96
2.1.1.	Contexte.....	96
2.1.2.	Objectif	97
2.1.3.	Méthode	97
2.1.4.	Résultats et discussion.....	98
2.1.5.	Résumé	100
2.2.	<i>Étude de l'évolution de la prise en charge des patients atteints d'un mélanome métastatique en France et de leur survie globale entre 2008 et 2017 –DACOTA</i>	108
2.2.1.	Contexte.....	108
2.2.2.	Objectifs.....	109
2.2.3.	Méthode	109
2.2.4.	Résultats	111
2.2.5.	Discussion	122
2.2.6.	Résumé	126
2.3.	<i>Étude de la prise en charge hospitalière actuelle des patients atteints d'un mélanome et estimation de leur survie – à partir de la base hospitalière régionale de Franche-Comté – PRELUD</i>	127
2.3.1.	Contexte.....	127
2.3.2.	Objectif	128
2.3.3.	Méthode	128
2.3.4.	Résultats et discussion.....	129
2.3.5.	Résumé	131
3.	ÉTUDES PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR LE PEMBROLIZUMAB	151
3.1.	<i>Étude sur l'utilisation du pembrolizumab en France chez les patients atteints de mélanome métastatique et évolution du cancer – étude réalisée sur la cohorte nationale MELBASE</i>	151
3.1.1.	Contexte.....	151
3.1.2.	Objectif	152
3.1.3.	Méthode	153
3.1.4.	Résultats et discussion.....	154
3.1.5.	Résumé	157
3.2.	<i>Étude de la prise en charge et des coûts associés des patients utilisant le pembrolizumab– étude basée sur le Système National des Données de Santé – étude KLAIMS</i>	175
3.2.1.	Contexte.....	175
3.2.2.	Objectifs.....	176
3.2.3.	Méthode	176
3.2.4.	Discussion de la méthode	180
	DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES	182
	REFERENCES	188
	ANNEXES (TRAVAUX REALISES AU COURS DU TRAVAIL DE THESE)	199
1.	BROCHURE DE VULGARISATION SCIENTIFIQUE A PROPOS DES PRINCIPALES BASES DE DONNEES MEDICO-ADMINISTRATIVES FRANÇAISES	199
2.	PROTOCOLE D'ÉTUDE : DISEASE MANAGEMENT AND COSTS OF CARE OF METASTATIC PATIENTS TREATED WITH KEYTRUDA® IN FRANCE: AN OBSERVATIONAL STUDY FROM THE FRENCH CLAIMS DATABASE (SNIIRAM): THE KLAIMS STUDY	199

LISTE DES PRINCIPALES ABRÉVIATIONS

AMPc (AMP cyclique)

AMM (Autorisation de Mise sur le Marché)

ATUc (Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte)

BRAF (Murine sarcoma viral (v-raf) oncogene homolog B1)

CépiDc (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès)

CIFRE (Conventions Industrielles de Formation par la Recherche)

CNSA (Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie)

CTLA4 (Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4)

ERK (Extracellular signal-regulated kinases)

FAERS (FDA Adverse Event Reporting System)

FDA (Food and Drugs Administration)

HAS (Haute Autorité de Santé)

HR (hazard ratio)

HDH (Health Data Hub)

Inca (l'Institut National du Cancer)

IC 95% (intervalle de confiance à 95%)

LDH (Lactate DesHydrogénase)

MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinases)

MEK (Mitogen activated protein kinase)

NCHS (National Center for Health Statistics)

OS (Overall Survival)

OMS (Organisation Mondiale de la Santé)

P (p-value)

PD1(Programmed cell Death 1)

PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)

PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information)

PFS (Progression Free Survival)

RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit)

SFD (Société Française de Dermatologie)

SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie)

SNDS (Système National des Données de Santé)

RGPD (Règlement Général européen sur la Protection des Données personnelles)

TNM (Tumor Node Metastasis)

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1. Les différents types de mélanome, fréquences et caractéristiques (23).....	20
Tableau 2. Classification T de la classification TNM.....	22
Tableau 3. Classification N de la classification TNM.....	22
Tableau 4. Classification M de la classification TNM.....	22
Tableau 5. Correspondance entre la classification TNM et le stade AJCC.....	23
Tableau 6. Comparaison des différents outcomes (survie globale, survie sans progression et événements indésirables) présentés dans les essais cliniques des thérapies ciblées (BRAFi et MEKi) dans le traitement du mélanome avancé (87).....	49
Tableau 7. Les stratégies thérapeutiques en fonction du stade du mélanome (28).....	65
Tableau 8. Traitements recommandés en 1ère, 2ème et 3ème ligne du mélanome IIIc et IV.....	69
Tableau 9. Caractéristiques socio démographiques des patients inclus dans l'étude dans la cohorte globale et par sous-groupes selon l'identification de traitements d'intérêt).	114
Tableau 10. Identification de la présence d'autres ALD que le cancer dans les deux ans précédant le diagnostic n=13104.....	115
Tableau 11. Caractéristiques socio démographiques des patients inclus dans l'étude dans la cohorte globale et par sous-groupes selon la date du mélanome métastatique n =13104.....	116
Tableau 12. Identification de la présence d'autres ALD que le cancer dans les deux ans précédant le diagnostic (selon l'année de diagnostic du mélanome métastatique) n=13104.....	117

INDEX DES FIGURES

Figure 1. Anatomie de la peau. Les mélanocytes sont dans la couche de cellules basales (la plus profonde de l'épiderme) (10).....	15
Figure 2. Représentation graphique de l'envahissement des différentes couches de la peau par les cellules cancéreuses et détermination des différents niveaux de l'indice de Breslow et du niveau de Clark (32).....	24
Figure 3. Évolution des taux d'incidence et de mortalité par mélanome cutané de 1980 à 2012 en France métropolitaine (36).....	25
Figure 4. Courbe de survie (Kaplan-Meier) du mélanome en fonction de la valeur de la catégorie T de la classification TNM (pour rappel, la lettre T décrit le site de la tumeur primaire incluant sa taille, son épaisseur et son ulcération) (26)	27
Figure 5. Catégorisation du pronostic de 25 localisations de cancer (bon pronostic, pronostic intermédiaire et mauvais pronostic) en fonction de la survie relative à 5 ans (41).....	29
Figure 6. Visualisation des voies de signalisation cellulaire impliquées dans la prolifération, l'angiogenèse et la différenciation des néoplasmes avec indication des cibles pouvant être visées par certaines thérapies ciblées dans le traitement du cancer (tous cancers confondus). Depuis la publication de cette figure de nouvelles thérapies ont également été approuvées venant enrichir cet arsenal thérapeutique (54)	36
Figure 7. Les trois voies de signalisation majeures impliquées dans le développement des mélanomes. A gauche, la voie PI3K, au centre la voie MAPK et à droite la voie de l'AMPc (55).	37
Figure 8. Voie de signalisation des MAP-kinases, avec les voies RAS-RAF-MEK-ERK. (MAPK : mitogen-activated protein kinases ; MKK(K) : mitogen-activated protein kinase (kinase) ; RTK : receptor tyrosine kinase ; SH2 : sequence homology 2) (58)	38
Figure 9. Régulation de la réponse des cellules T par CTLA4 et PD1 (89).	52
Figure 10. Historique réglementaire des traitements indiqués dans la prise en charge du mélanome métastatique en France.....	65
Figure 11. Arbre de décision – traitements systémiques de 1ère ligne, 2ème ligne, 3ème ligne de mélanomes cutanés métastatiques non résecables (stades III inopérables et stades IV) – différents cas de figures en l'absence de métastases cérébrales (51).	68
Figure 12. Arbre de décision – traitements des métastases cérébrales des mélanomes cutanés métastatiques non résecables (stades III inopérables et stades IV) (51).	68
Figure 13. Évolution du nombre de patients traités par ipilimumab, nivolumab et pembrolizumab entre 2013 et 2016.....	70
Figure 14. Flow chart étude DACOTA : sélection des bénéficiaires adultes du régime générale atteints d'un mélanome métastatique incident (sans autre cancer en amont). N=13 104	112
Figure 15. Répartition des patients inclus dans l'étude DACOTA en fonction de l'année de diagnostic du mélanome métastatique (soit l'année d'enregistrement du premier code de métastase dans le SNDS) N=13 104.	113
Figure 16. Représentation graphique de la répartition des patients dans les différents groupes de traitements (pas de traitement identifié, au moins un traitement identifié à distance de la date de diagnostic et un traitement de première ligne identifié) pour chaque année (N=13104).....	118
Figure 17. Répartition des patients par classe thérapeutique du traitement initié en première intention (parmi les patients avec un traitement identifié en première ligne : n = 2854).....	120
Figure 18. Répartition des patients par traitement initié en première intention (parmi les patients avec un traitement identifié en première ligne (n = 2854)	120
Figure 19. Courbe de survie chez les patients avec au moins deux ans de suivi (date de diagnostic du mélanome métastatique entre 2008 et 2015), n=10075	121
Figure 20. Courbe de survie chez les patients avec un traitement de première intention identifié par période d'inclusion, n=1903. La répartition au sein de chacune des périodes était la suivante : 591 patients diagnostiqués entre 2008 et 2010, 377 entre 2011 et 2012, 547 entre 2013 et 2014 et 388 en 2015.....	122
Figure 21 Courbe de survie chez les patients avec un traitement de première intention identifié, par type de traitement de première intention, n=1882*	122
Figure 22. Représentation graphique du design de l'étude sur la cohorte Melbase.....	154

PRÉAMBULE

Les cancers représentent un problème de santé publique d'envergure, de par leur incidence et leur gravité ; ils font partie des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Le mélanome ne fait pas partie des cancers les plus fréquents mais il est l'un des cancers avec la plus forte augmentation de son taux d'incidence annuel sur une longue période. Jusqu'à récemment, le pronostic vital des stades métastatiques était sombre et aucun traitement ne semblait efficace.

Ces dernières années ont vu l'émergence de nombreuses thérapies indiquées dans le traitement du mélanome de stade III non opérable et de stade IV métastatique avec l'apparition des thérapies ciblées et des immunothérapies. Ces molécules ont été développées à partir de l'étude et de la compréhension des mécanismes de fonctionnement de la cellule cancéreuse et interviennent à un niveau précis du développement de la cellule tumorale. Et si le nombre de cas ne cesse d'augmenter, la survie des personnes atteintes de mélanome s'est améliorée grâce à un perfectionnement de la prise en charge, notamment à travers une détection plus précoce et des traitements plus performants.

Toutefois, l'évolution très rapide des connaissances et la mise à disposition de nombreuses nouvelles molécules complexifient la prise en charge des patients. Et si les résultats des essais cliniques semblaient concluants, il existe encore de nombreuses inconnues vis à vis de l'utilisation, l'efficacité et la sécurité d'emploi en situation réelle de soins. La Haute Autorité de Santé (HAS) a souligné la nécessité d'obtenir des données en vie réelle concernant ce type d'innovations thérapeutiques, que ce soit en termes de modalités d'usage ou d'effectivité.

Devant le manque actuel de données observationnelles sur ces nouveaux traitements, les objectifs cliniques de ce travail de recherche étaient : la description de l'évolution des prises en charges thérapeutiques du mélanome et l'évaluation pharmaco-épidémiologique de l'un des nouveaux traitements. Pour ce faire, différentes bases de données ont été utilisées, l'objectif méthodologique étant d'étudier les utilisations potentielles de ces bases de données en fonction des objectifs de recherche.

INTRODUCTION ET CONTEXTE

1. LE MÉLANOME MÉTASTATIQUE

1.1. Description clinique

1.1.1. Définitions en quelques points clés

Le mélanome ou mélanome malin est un cancer de la peau (plus rarement des muqueuses) qui se développe à partir de cellules pigmentaires appelées mélanocytes (1). Le cancer ou plus précisément les cancers, est un terme qui regroupe un ensemble de maladies se caractérisant par une modification cellulaire, suivie d'une multiplication excessive et anarchique et souvent suivi par la propagation des cellules modifiées (2).

Le terme métastatique correspond au stade d'avancement du cancer. Les cellules cancéreuses ont tendance à se détacher de la tumeur primitive pour envahir les tissus voisins via les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Selon l'Institut National du Cancer (Inca), un cancer est dit métastatique dès lors que des cellules cancéreuses se sont déplacées dans un ou plusieurs endroits du corps à distance du site principal (3).

1.1.2. Historique

Les premiers écrits relatifs au cancer remontent à deux mille cinq cent ans avant J.-C. dans un recueil des enseignements d'Imhotep. Le médecin égyptien livrait la description d'un cancer sein « si vous examinez [un cas] ayant des masses saillantes sur [le] sein et que vous découvrez qu'elles sont répandues sur sa poitrine, si vous placez votre main sur [le] sein [et] vous les trouvez un peu fraîches, sans qu'il n'y ait aucune fièvre quand votre main les sent, qu'elles n'ont pas de granulation, ni de fluides et ne donnent aucun liquide mais que vous sentez une protubérance au toucher ».

Au-delà de ces écrits, qui auraient aussi bien pu être associés à des manifestations cliniques autres que des néoplasmes, la conservation de tissus malins sur des momies rend indéniable la présence historique de cette pathologie. Les cancers identifiés comme les plus anciens sont un cancer abdominal d'environ quatre cent ans avant J.-C. (Égypte) et un cas d'ostéosarcome d'environ mille ans (Pérou). Les marques laissées sur le corps par les tumeurs ont été plus fréquemment retrouvées que les

tumeurs elles-mêmes notamment via la présence de trous indiquant la localisation de métastases dans les os du crane ou de l'épaule (4).

Le terme cancer apparaît pour la première fois dans les écrits d'Hippocrate environ 400 ans avant J.-C. Il est issu du mot grec « karinos » désignant le crabe soit la forme pouvant être prise par certains cancers du sein. Le terme oncologie, dérivé du mot grec « onkos » désignait quant à lui une masse ou une charge (4).

Le cancer est probablement l'une des maladies les plus anciennes identifiées sur un échantillon humain. Pourtant, il a laissé peu de trace dans la littérature en comparaison à d'autres maladies. Ce constat s'explique principalement par deux raisons. La première est que le cancer est une maladie étroitement corrélée à l'âge, dans des conditions sanitaires précaires : les gens ne vivaient pas assez longtemps pour être atteints d'un cancer. Il est devenu plus commun lorsque les autres causes de décès ont été éliminées. Deuxièmement, il existe un lien avec notre capacité de le déceler. Cette dernière a fortement augmentée, au cours du dernier siècle, entraînant une augmentation de l'incidence du cancer lié à de meilleurs diagnostics (4).

Si la notion de cancer est ancienne, l'histoire du mélanome spécifiquement semble plus récente avec très peu d'observations de mélanome avant le XXème siècle. René Laennec a été le premier à identifier le mélanome comme une maladie distincte. C'est à Paris, en 1804, qu'il inventa le terme « mélanose » pour décrire ces tumeurs à partir du grec « melas » se traduisant par noir ou sombre. Le terme « melanoma » a été inventé par Robert Carswell en 1838 mais il faudra une soixantaine d'années avant que le terme ne soit réellement utilisé (5).

Ces dernières années, de nombreux progrès ont été fait concernant la compréhension et la prise en charge du mélanome. Mais certains médecins et scientifiques avaient déjà mis en évidence certaines réalités cliniques toujours valables aujourd'hui.

En 1820, William Norris, publiait le premier cas anglais de mélanome métastatique. En 1857, à partir de seulement huit cas, il avançait des observations perspicaces parmi lesquelles : (i) la relation entre les mélanomes et les nævus, (ii) le phénotype comme facteur de risque avec des patients plus souvent blonds au teint clair, (iii) des cas de

mélanome héréditaires (iv) ; et préconisait une exérèse précoce et large de la tumeur initiale avec une marge de tissu sain (5,6).

En 1826, Thomas Fawdington préconisait un traitement uniquement palliatif pour le mélanome métastatique en l'absence d'indications thérapeutiques efficaces.

En 1956, le mathématicien Henry Lancaster faisait le rapprochement entre les rayons solaires (latitude et intensité du rayonnement) et l'incidence du mélanome (7).

Enfin, les américains, Wallace Clark et Alexander Breslow avaient fait le constat que le pronostic du mélanome cutané était étroitement dépendant de son stade de développement. Ils avaient constaté que plus la tumeur était invasive plus le pronostic était sombre pour les patients. En 1966, Wallace Clark a établi une échelle de classification pour classer les tumeurs en fonction de leur extension en cinq niveaux de peau et de tissus sous-cutané (8). En 1970, Alexander Breslow avait établi l'indice de Breslow correspondant à la hauteur verticale totale du mélanome (5,6,8).

1.1.3. Histologie

1.1.4. La structure de la peau

La peau constitue l'organe le plus étendu du corps humain. Avec un rôle principal pour la protection du corps face aux agressions de l'environnement, elle est aussi le siège de nombreuses fonctions de l'organisme avec notamment des fonctions de thermorégulation, sensorielles ou métaboliques (9). De l'intérieur vers l'extérieur, la peau est constituée de trois couches, l'hypoderme le plus profond (du grec « hypo », en dessous), le derme et l'épiderme (du grec « epi », dessus). L'hypoderme est un tissu conjonctif lâche et richement vascularisé qui contient du tissu adipeux. Le derme est aussi un tissu conjonctif traversé par un grand nombre de vaisseaux lui conférant ainsi un rôle nutritif en plus de son rôle de soutien. Enfin, l'épiderme est la couche d'intérêt dans le cadre de ce travail puisque c'est celle qui contient les mélanocytes, cellules à l'origine du développement des mélanomes (10).

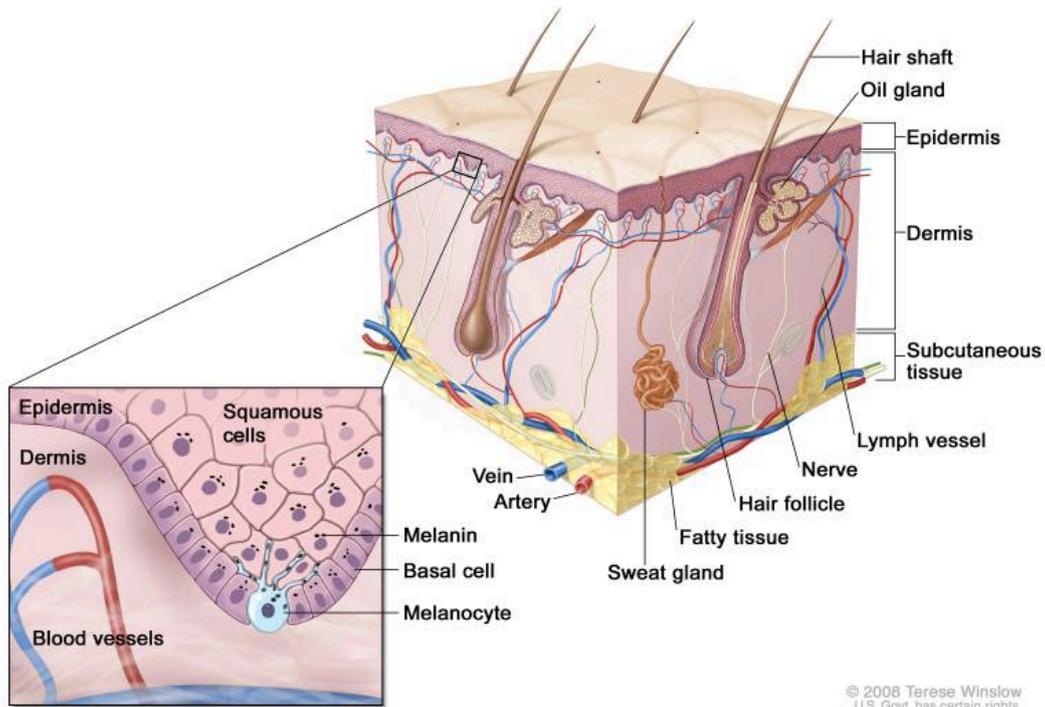


Figure 1. Anatomie de la peau. Les mélanocytes sont dans la couche de cellules basales (la plus profonde de l'épiderme) (10).

L'épiderme est un épithélium pavimenteux stratifié, kératinisé en renouvellement perpétuel.

Il est stratifié, c'est à dire constitué de plusieurs assises cellulaires au nombre de quatre ou cinq selon la région du corps : la couche basale ou germinative, la couche épineuse, la couche granuleuse, le stratum lucidum aussi appelée couche claire (existant au niveau des zones où la peau est épaisse) et la couche cornée (9).

Il est pavimenteux dans la mesure où la couche la plus superficielle, la couche cornée, est constituée de cellules synthétisant la kératine : conférant à la peau sa fonction de protection. Au total, il est constitué de quatre populations cellulaires différentes : kératinocytes, mélanocytes, cellules de Langerhans et cellules de Merkel (11).

Les mélanocytes constituent la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme après les kératinocytes qui représentent 90 à 95% des cellules épidermiques. Les mélanocytes sont de grandes cellules situées au niveau de la couche basale de l'épiderme, des follicules pileux et de l'œil. Les mélanocytes ont un faible taux de renouvellement qui, de plus, tend à diminuer avec l'âge.

Leur fonction principale est d'assurer la mélanogénèse correspondant à la synthèse des mélanines (phéomélanines et eumélanines) dans des mélanosomes et sa distribution dans l'épiderme. La mélanine est un pigment naturel en grande partie responsable de la couleur de la peau et des phanères (12). Sa distribution est possible par transfert des mélanosomes dans les dendrites des mélanocytes puis par phagocytose des mélanosomes par les kératinocytes. A la fin de la mélanogénèse, le rôle principal de la mélanine est photoprotecteur, par absorption des rayonnements non réfléchis à la surface de la peau (13).

1.1.5. Les cancers de la peau

La capacité de prolifération importante de l'épiderme ainsi que son exposition directe aux agents toxiques et mutagènes favorisent le développement des tumeurs cutanées (14). Les cancers de la peau surviennent au niveau de l'épiderme et tous les types cellulaires peuvent-être touchés. Les cellules les plus fréquemment à l'origine de tumeurs cutanées sont les kératinocytes et les mélanocytes (14). Les autres types de tumeurs cutanées sont plus rares.

On distingue trois types principaux de cancers de la peau : le carcinome basocellulaire et le carcinome épithélial (aussi appelé épidermoïde ou spinocellulaire), tous deux ont pour origine les kératinocytes et les mélanomes qui ont pour origine les mélanocytes. Les carcinomes épithéliaux et épidermoïdes (dits tumeurs non-mélanocytaires) sont les tumeurs épidermiques les plus fréquentes.

Les tumeurs non-mélanocytaires représentent environ 90% des cancers de la peau : environ 70% des cancers cutanés sont des carcinomes basocellulaires et 20% des carcinomes spinocellulaires (15). Les tumeurs non-mélanocytaires sont le plus souvent dues à une exposition aux ultraviolets excessive et répétée et surviennent généralement après 50 ans sur les zones découvertes du corps.

- Les carcinomes basocellulaires sont caractérisés par une progression lente et une agressivité faible. Ils se développent localement et n'entraînent généralement pas de métastases à distances et peu de métastases locales. Ils sont généralement traités par une résection chirurgicale (16).

- Les carcinomes spinocellulaires sont plus agressifs avec 2 à 10 % de métastases (17). La détection précoce permet un traitement chirurgical.
- Les mélanomes sont une forme plus rare mais plus dangereuse de cancers cutanés car ils ont une forte tendance à métastaser et les métastases peuvent atteindre les autres organes rapidement.

1.1.6. Apparition et développement

Le mélanome est donc une tumeur maligne qui se développe à partir des mélanocytes situés sur la membrane basale de l'épiderme, la membrane basale des muqueuses ectodermiques, l'uvée, ou les méninges (18).

Dans le cadre de ce travail, les données porteront essentiellement sur le mélanome cutané : le plus fréquent. Il représente plus de 90% des cas (19).

Les mélanomes peuvent apparaître sur une peau saine, ce qui constitue le cas le plus fréquent (70-80 % des cas) ou bien se développer à partir d'un naevus (20). Le mélanome peut se développer d'emblée de façon horizontale et verticale, mais la plupart du temps, le développement se fait en deux temps.

- La phase de croissance est plus ou moins longue, de plusieurs mois à années, avec un développement horizontal sur la surface de la peau ;
- Puis sans traitement, une phase de croissance verticale avec invasion des tissus sous-jacents. La progression verticale commence au niveau des couches les plus profondes de l'épiderme en allant vers le derme puis l'hypoderme.

Au stade où seul l'épiderme est atteint, le mélanome sera qualifié de mélanome in situ et représentera un faible risque métastatique. Le cancer sera considéré comme invasif dès lors que la tumeur aura atteint et franchi la lame basale (face interne de l'épiderme). Passé ce stade, les cellules cancéreuses pourront se détacher de la tumeur primitive et envahir d'autres parties du corps en empruntant les vaisseaux lymphatiques et sanguins. Les premiers tissus envahis lors de cette progression

tumorale sont les ganglions lymphatiques les plus proches de la tumeur et les canaux lymphatiques. Les tumeurs envahissant les canaux lymphatiques sont appelées métastases en transit, car elles vont migrer jusqu'à envahir d'autres organes, souvent les poumons, le foie, d'autres zones de la peau, le cerveau, les os, etc et devenir des métastases à distances (16).

1.1.7. Les différentes formes de mélanome

Il existe quatre types de mélanomes : le mélanome superficiel extensif, le mélanome nodulaire, le mélanome de Dubreuilh et le mélanome acro-lentigineux (16,21,22).

1.1.7.1. Le mélanome superficiel extensif

Le mélanome superficiel extensif ou SSM (pour Superficial Spreading Melanoma) est le plus fréquemment observé. Selon les sources, sa fréquence représente 60 à 80 % des cas de mélanomes identifiés.

Il se caractérise par une phase de croissance horizontale intra-épidermique (mélanome in situ) puis en profondeur à travers les différentes couches de la peau. L'évolution est relativement lente avec une durée de plusieurs mois à plusieurs années entre la phase de croissance horizontale et la phase de croissance verticale.

Le mélanome superficiel extensif se manifeste sous la forme d'une tache brune ou noire à contours irréguliers. Il peut devenir accessible à la palpation dès lors qu'il atteint sa phase de croissance verticale.

Son développement est souvent lié à une exposition solaire suivie de coups de soleil répétés. Il survient généralement vers l'âge de 50 ans. Il se localise plus fréquemment sur la partie supérieure du tronc chez l'homme et sur la partie inférieure des jambes chez la femme.

1.1.7.2. Le mélanome nodulaire

Le mélanome nodulaire représente, selon les sources, jusqu'à 20% des cas de mélanomes. Il s'agit du type de mélanome pour laquelle la croissance est la plus rapide.

En effet, contrairement aux autres types de mélanome, le mélanome nodulaire s'étend rapidement en profondeur. Il représente donc la forme la plus agressive de mélanome.

S'il peut être plus difficile à diagnostiquer du fait de sa faible extension radiale, certains signes particuliers le caractérisent : l'ulcération et le saignement. Il a l'aspect d'une surélévation de la peau qui peut être de couleur plus foncée de la peau saine.

Il survient en moyenne vers 70 ans et touche toutes les parties de la peau, y compris les cellules qui ne sont pas ou peu exposées au soleil.

1.1.7.3. Le mélanome de Dubreuilh

Le mélanome de Dubreuilh ou LMM (pour Lentigo Malignant Melanoma) ou encore mélanome de type lentigo malin représente quant à lui 5 à 10% des cas de mélanomes.

Il s'agit d'une des formes les moins agressives avec une phase de croissance intra-épidermique de plusieurs années avant l'envahissement vertical.

Il apparaît le plus souvent sur les zones les plus exposées au soleil ; le visage, le cou et les mains. Le mélanome de Dubreuilh a l'aspect d'une tâche pigmentée brune non homogène dont la surface visible augmente très lentement.

1.1.7.4. Le mélanome acral-lentigineux

Le mélanome acral-lentigineux ou ALM (pour Acral Lentiginous Melanoma) est la forme de mélanome la plus courante dans les populations asiatiques et africaines mais ne représente que 5% des mélanomes pour les populations caucasiennes.

Il progresse horizontalement pendant plusieurs mois à quelques années puis en profondeur. Il apparaît sous la forme d'une tache foncée plane puis sous forme de nodules à un stade plus avancé.

Ce type de mélanome n'est pas lié à une exposition ou surexposition aux ultraviolets et se développe majoritairement sur des zones non exposées telles que les paumes des mains, les plantes des pieds, les ongles, etc.

Subtype	Frequency	Characteristic
Superficial spreading	70%	Arises from existing nevus.
Nodular	5%	Absence of a radial growth phase, variable presentation, and robust vertical invasion.
Lentigo Maligna	4-15%	Typically demonstrates slow progression, and frequently appears in sun-exposed areas (i.e., face, head, etc.)
Acral lentiginous	5%	Has higher incidence in patients with darker skin pigmentation and frequently occur on the palms, soles, and subungual spaces.
Amelanotic	4%	Characteristic absence of pigmentation and are considered rare.
Desmoplastic	Less than 4%	Rare melanoma seen in older adults that is characterized by scant spindle cells and minimal cellular atypia.

Tableau 1. Les différents types de mélanome, fréquences et caractéristiques (23)

1.1.8. Classification tumorale

Classer les cancers selon le stade ou l'étendue de la maladie, permet d'adapter l'arsenal thérapeutique à la situation clinique du patient et d'estimer le pronostic. Le choix et l'ordre des traitements dans la séquence thérapeutique sont étroitement corrélés avec le stade du mélanome au moment du diagnostic (24).

Le stade est donc une composante de plus en plus importante dans la surveillance et la lutte contre le cancer. La classification TNM pour Tumor Node Metastasis est une classification internationale des cancers définie selon leur extension anatomique. Une classification internationale permet une homogénéisation des données pour une facilitation des échanges entre médecins et chercheurs au niveau international. La dernière révision de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) date de 2017.

La lettre T pour Tumor, décrit le site de la tumeur primaire ; plus précisément la taille de la tumeur primaire mais aussi l'épaisseur et l'ulcération. La lettre N pour Node, « ganglion » en anglais, signale l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux. La lettre M pour Metastasis, indique la dissémination de métastases à distances (25).

Ainsi, le degré d'extension des cancers se fonde sur la taille de la tumeur primitive et/ou son extension aux tissus et organes de voisinage (T), l'importance de la dissémination aux ganglions lymphatiques régionaux (N) et la présence ou l'absence de métastases (M). Dans le système de stadification des cancers TNM, chaque lettre est affecté d'un coefficient, un chiffre allant de 0 à 4 (26). La classification TNM sera précédée de la lettre « p » lorsque les renseignements seront extraits de constatations histologiques.

La lettre « T » est référencée T0 quand la lésion primitive n'est pas localisée (pas de tumeur primitive) à T4 pour les tumeurs les plus étendues. La taille de la tumeur est estimée par l'épaisseur maximum de la lésion et la fixation aux organes voisins. T1 correspond à un diamètre inférieur ou égal à 1mm ; T1a lorsqu'il n'y a pas d'ulcération et que l'index mitotique est inférieur à 1/mm² et T1b lorsqu'il y a une ulcération ou que l'index mitotique est supérieur ou égal à 1/mm². T2 est attribué aux tumeurs dont le diamètre est compris entre 1 et 2 mm, T3 – 2 à 4 mm et T4 > 4mm. Chacun de codes T2, T3 et T4 sera suivi d'un a s'il n'y a pas d'ulcération ou d'un b lorsqu'il y a une ulcération (27) (Tableau 2).

La lettre « N », de N0 à N3, dépend du nombre de ganglions envahis et de leur éventuelle fixation aux tissus voisins. Si un seul ganglion est envahi, la lettre N sera suivie d'un 1, puis d'un a pour micrométastases ou d'un b pour macrométastases ; d'un 2 si 2 ou 3 ganglions sont touchés, puis d'un a pour micrométastases, d'un b pour macrométastases ou d'un c pour métastases cutanées en transit ou satellite sans ganglion atteints. Enfin, la lettre N sera suivie d'un 3 si 4 ganglions ou plus sont envahis, avec des métastases cutanées en transit. Les micrométastases et macrométastases sont définies de la manière suivante : les micrométastases sont diagnostiquées après une biopsie des ganglions lymphatiques sentinelles alors que les macrométastases sont définies comme des métastases cliniquement détectables et confirmées pathologiquement (27) (Tableau 3).

La lettre « M » est suivie d'un 0 en l'absence de métastases connues ou 1 en leur présence, puis d'un a pour renseigner la présence de métastases cutanées, sous cutanées à distance et/ou de ganglions à distance avec un taux LDH normal ; d'un b

pour des métastases pulmonaires avec un taux LDH normal ou d'un c pour d'autres localisations métastatiques (27) (Tableau 4).

	Caractéristiques / Taille de la tumeur primitive	Ulcération	
		Non	Oui
T0	La lésion primitive n'est pas localisée		
T1	Le diamètre de la tumeur primitive est inférieur ou égal à 1mm	a	b
T2	Le diamètre de la tumeur primitive est compris entre 1 et 2 mm	a	b
T3	Le diamètre de la tumeur primitive est compris entre 2 et 4 mm	a	b
T4	Le diamètre de la tumeur primitive est supérieur à 4mm	a	b

Tableau 2. Classification T de la classification TNM

	Caractéristiques / Nombre de ganglions envahis	Avec	
		Micrométastases	Macrométastases
N1	1 ganglion envahi	a	b
N2	2 à 3 ganglions envahis	a	b
N3	Au moins 4 ganglions envahis		

Tableau 3. Classification N de la classification TNM

	Caractéristiques / Métastases connues	Avec des métastases,		
		Cutanées, sous-cutanées ou ganglions à distances	Pulmonaires	Autres métastases viscérales
		(avec taux de LDH sérique normal)		
M0	Absence			
M1	Présence	a	b	c

Tableau 4. Classification M de la classification TNM

La combinaison des trois repères de la classification TNM permet d'établir un stade plus synthétique correspondant à la classification AJCC (Tableau 5). Cette classification balaie l'ensemble des évolutions tumorales depuis le stade I qui correspond au stade le plus localisé et donc, le moins avancé, jusqu'au stade IV qui correspond aux stades métastatiques avec dissémination de métastases à distances.

La classification en stades peut être simplifiée de la façon suivante : stades I et II - mélanomes localisés ; stade III - mélanomes avec métastases locorégionales cutanées ou ganglionnaires ; stade IV - mélanomes avec métastases à distance (28).

Stades	Association TNM	Critères
0		<ul style="list-style-type: none"> Tumeur in situ
IA	(pT1a), N0, M0	<ul style="list-style-type: none"> Tumeur inférieure ou égale à 1mm d'épaisseur, sans ulcération et mitoses < 1/mm
IB	(pT1b), N0, M0 (pT2a), N0, M0	<ul style="list-style-type: none"> Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, avec ulcération et/ou mitoses ≥ 1/mm Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, sans ulcération
IIA	(pT2b), N0, M0 (pT3a), N0, M0	<ul style="list-style-type: none"> Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, avec ulcération Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, sans ulcération
IIB	(pT3b), N0, M0 (pT4a), N0, M0	<ul style="list-style-type: none"> Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, avec ulcération Tumeur supérieure 4 mm d'épaisseur, sans ulcération
IIC	(pT4b), N0, M0	<ul style="list-style-type: none"> Tumeur supérieure 4 mm d'épaisseur, avec ulcération
IIIA	(pT1a-4a), (N1a, 2a), M0	<ul style="list-style-type: none"> Tumeur sans ulcération métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux
IIIB	(pT1a-4a), (N1b, 2b, 2c), M0 (pT1b-4b), (N1a, 2a, 2c), M0	<ul style="list-style-type: none"> Tumeur sans ulcération métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » Tumeur avec ulcération métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit »
IIIC	(pT1b-4b), (N1b, 2b), M0 (tous pT), (N3), M0	<ul style="list-style-type: none"> Tumeur avec ulcération métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux Tumeurs avec ou sans ulcération métastases dans 4 ganglions lymphatiques régionaux ou plus ou métastases en transit avec métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s)
IV	(tous pT, tous N, M1)	<ul style="list-style-type: none"> Métastases à distance

Tableau 5. Correspondance entre la classification TNM et le stade AJCC

Deux autres indicateurs participent à l'estimation de la propagation du cancer dans l'organisme et en particulier à travers les différentes couches constitutives de la peau : l'indice de Breslow et le niveau de Clark.

L'indice de Breslow donne une indication sur le degré d'extension à travers les différentes couches de la peau, puisqu'il correspond à l'épaisseur maximale de la tumeur (en millimètres). C'est-à-dire, à partir du sommet de la couche granuleuse jusqu'au point le plus profond de l'atteinte tumorale. Selon leur épaisseur, les tumeurs sont classées en quatre catégories (29–31) :

- Les lésions inférieures à 1 mm
- Les lésions comprises entre 1 et 2 mm
- Les lésions comprises entre 2 et 4 mm
- Les lésions supérieures à 4.0 mm

Le niveau Clark est, quant à lui, déterminé selon la pénétration de la tumeur dans les différentes couches de la peau. Selon cet indicateur, les tumeurs sont classées en cinq niveaux (29–31) :

- Niveau I - lésion bénigne où seul l'épiderme est atteint
- Niveau II - invasion tumorale du derme papillaire (les cellules cancéreuses ont franchi la lame basale)
- Niveau III - invasion tumorale du derme papillaire
- Niveau IV - invasion tumorale du derme réticulaire
- Niveau V - invasion tumorale du tissu sous-cutané

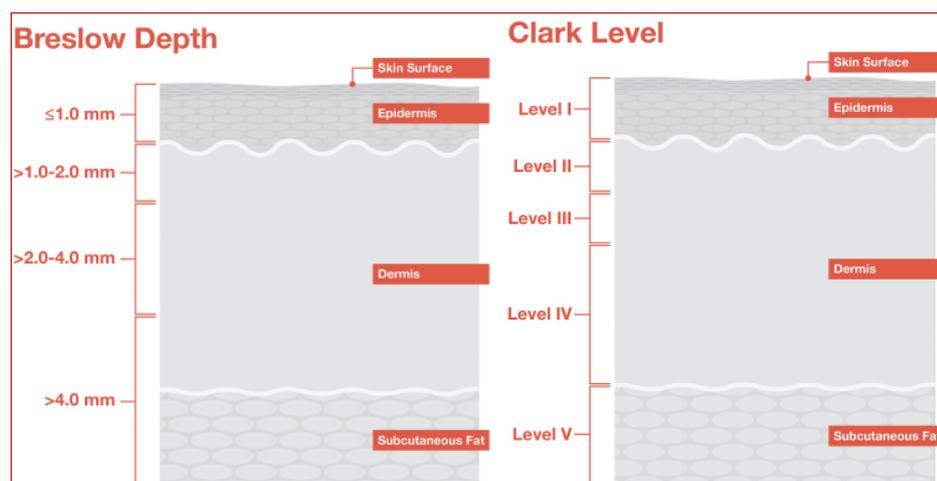


Figure 2. Représentation graphique de l'envahissement des différentes couches de la peau par les cellules cancéreuses et détermination des différents niveaux de l'indice de Breslow et du niveau de Clark (32)

1.2. Épidémiologie

1.2.1. Incidence

Historiquement, le mélanome était un cancer rare. Aujourd'hui il s'agit d'un des cancers avec la plus forte augmentation d'incidence au cours des cinquante dernières années dans tous les pays développés et en particulier en Europe (18,33). Dans le monde, en 2018, les mélanomes de la peau représentaient moins de 2% des cancers incidents (34).

Son incidence est hétérogène à travers le monde car très impactée par la latitude et le phénotype majoritaire des populations (34,35). Ainsi, les taux d'incidence les plus élevés sont observés en Australie - Nouvelle Zélande avec 33,6 cas pour 100 000 personnes/année, en Amérique du Nord (12,6 / 100 000) et en Europe (11,2 / 100 000). En France, en 2018, 15 513 nouveaux cas de mélanome de la peau étaient diagnostiqués (avec un sex-ratio égal à 1), soit un taux d'incidence standardisé monde de 14,2 / 100 000 (34).

Malgré un léger ralentissement observé depuis 2005, l'incidence du mélanome ne cesse d'augmenter depuis plusieurs décennies. Entre 1980 et 2012, il a été observé une augmentation du taux d'incidence standardisé de +4,7% par an chez les hommes et de +3,2% chez les femmes. Ainsi, les taux d'incidence sont passés de 2,5 nouveaux cas pour 100 000 personnes/années chez les hommes à 10,8 et de 4 nouveaux cas pour 100 000 personnes/années chez les femmes à 11,0 (Figure 3).

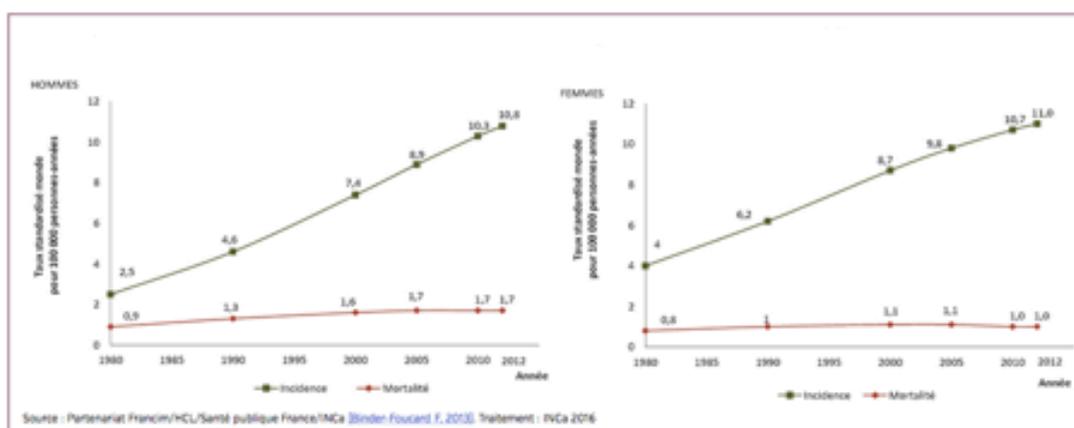


Figure 3. Évolution des taux d'incidence et de mortalité par mélanome cutané de 1980 à 2012 en France métropolitaine (36).

Au total, entre 1990 et 2018, le nombre de cas incidents de mélanome de la peau a presque été multiplié par 5 chez les hommes et par 3 chez les femmes en France (34).

De nombreux facteurs expliquent l'accroissement de l'incidence du mélanome dont l'accroissement et le vieillissement de la population et l'expansion des pratiques d'expositions solaires.

L'augmentation de l'espérance de vie entraîne une augmentation du risque de la probabilité de développer un mélanome au cours de sa vie. Le mélanome est exceptionnel durant l'enfance, après cela, il peut apparaître à tout âge. La moyenne d'âge au diagnostic est de 58 ans chez les hommes et à 56 ans chez les femmes, et il est connu que ses taux d'incidence et de mortalité augmentent avec l'âge (35).

Concernant l'exposition solaire, l'intensification solaire récréative : naturelle, depuis 1940 et artificielle (solariums et bancs à ultraviolets), depuis 1960, est probablement l'une des causes de l'augmentation du nombre de nouveaux cas de mélanome (35).

Toutefois, il est probable que des biais de diagnostic influent sur l'estimation du nombre de cas et que l'augmentation apparente de l'incidence soit en grande partie artificielle. Une meilleure connaissance de la pathologie et de ses facteurs de risque, ainsi que les politiques de sensibilisation auraient entraîné une détection plus précoce et plus fiable des mélanomes. Ainsi, une grande part de l'augmentation de l'incidence serait donc corrélée à un accroissement du nombre de consultations aboutissant à des exérèses plus nombreuses et plus systématiques pour diagnostiquer les mélanomes (34,35).

Cependant, il semblerait que cette augmentation d'incidence concerne quasi exclusivement les mélanomes de faibles épaisseurs. L'incidence des mélanomes plus épais dits « métastasiants » reste stable au cours du temps (35).

1.2.2. Mortalité

Le mélanome est un cancer qui a tendance à se répandre dans l'organisme (37). Si d'autres facteurs tels que l'âge, le sexe, l'ethnie etc ... peuvent jouer un rôle sur la mortalité, la dissémination des métastases reste la cause principale de décès chez les patients atteints de mélanome (33). Le stade qui repose sur l'épaisseur de la tumeur primaire, son ulcération et l'envahissement des ganglions lymphatiques et la présence de métastases distantes, est étroitement corrélé à la mortalité (Figure 4) (38).

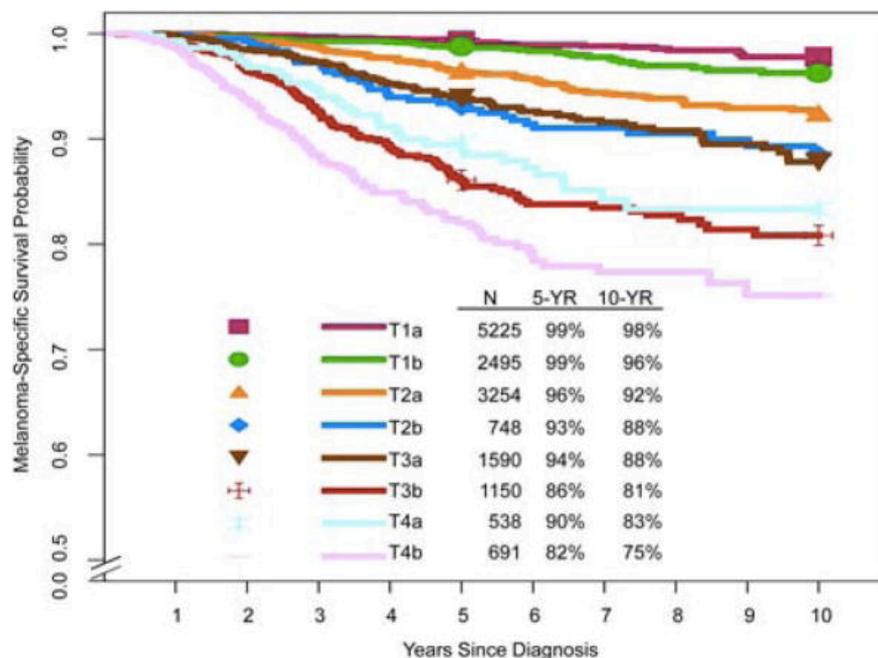


Figure 4. Courbe de survie (Kaplan-Meier) du mélanome en fonction de la valeur de la catégorie T de la classification TNM (pour rappel, la lettre T décrit le site de la tumeur primaire incluant sa taille, son épaisseur et son ulcération) (26)

L'indice de Breslow est l'un des principaux marqueurs pronostiques du mélanome, avec une aggravation du pronostic associée à une augmentation de l'épaisseur tumorale (39). La valeur pronostique du niveau de Clark est moindre comparée à celle de l'indice de Breslow. D'après une étude de 2004, il semblerait qu'environ 30% des patients développent des métastases après excision de la tumeur primaire.

Les localisations principales des métastases, par ordre de fréquence sont les suivantes : peau, poumon, ganglions lymphatiques extra-régionaux, tissu sous-cutané, foie, système nerveux central et diverses localisations telles que les os, les glandes surrénales, le système digestif, la plèvre, le pancréas, le cœur, les reins, la thyroïde et l'utérus.

Si le stade du cancer est directement corrélé à la survie des patients, il semblerait que la localisation et le nombre de métastases aient également un impact important. Les métastases de la peau, des tissus sous cutanés et des ganglions lymphatiques seraient associées à la meilleure survie chez les patients avec un mélanome métastatique, suivie par les métastases pulmonaires et enfin les métastases viscérales. Les métastases au cerveau et au foie sont celles associées au plus mauvais pronostic (37). Il semblerait que près de 20% des patients aient des métastases cérébrales lors du diagnostic du mélanome métastatique et que 50% des patients en développent lors de l'évolution du cancer (40).

Pris en charge précocement, le mélanome est un cancer de bon pronostic (Figure 5) avec une survie relative à 5 ans supérieure à 80% (28,41). Selon les données fournies par le National Center for Health Statistics (NCHS) aux Etats-Unis, la survie relative à 5 ans était de 92% tous stades confondus chez les patients diagnostiqués avec un mélanome entre 2009 et 2015 (42). Par stade, la survie à 5 ans s'élevait à 99% pour les stades localisés, à 65% pour les mélanomes avec envahissement régional et à 25% pour les mélanomes avec des métastases à distance (43). Seul le stade local a une survie à 5 ans > à 80 %, mais il représente 84 % des diagnostics (41).

Dans les régions associées à un fort taux d'incidence, les taux de mortalité ont augmenté jusqu'à atteindre un pic dans les années 1988-1990 et ont ensuite maintenu une lente augmentation (33). Jusqu'en 2011, le taux de mortalité a augmenté régulièrement voire a marqué un ralentissement dans certains pays tels que les États-Unis. Plus récemment, il semble y avoir des baisses de mortalité spectaculaires pour les mélanomes de la peau suite à des détections plus précoces et à l'approbation de nouvelles thérapies notamment pour les stades métastatiques.

En France, le taux de mortalité associé au mélanome entre 1990 et 2018 (tout âge confondu) a augmenté chez les hommes et est resté stable chez les femmes (proche de 1,0 / 100 000). Chez les hommes une augmentation de +0,9% par an et une stabilisation à partir de 2010 ont pu être observé passant d'un taux de 1,3 / 100 000 à 1,7 / 100 000. Aussi, en 2018, on estimait en France à 1 975 le nombre de décès liés au mélanome (34).

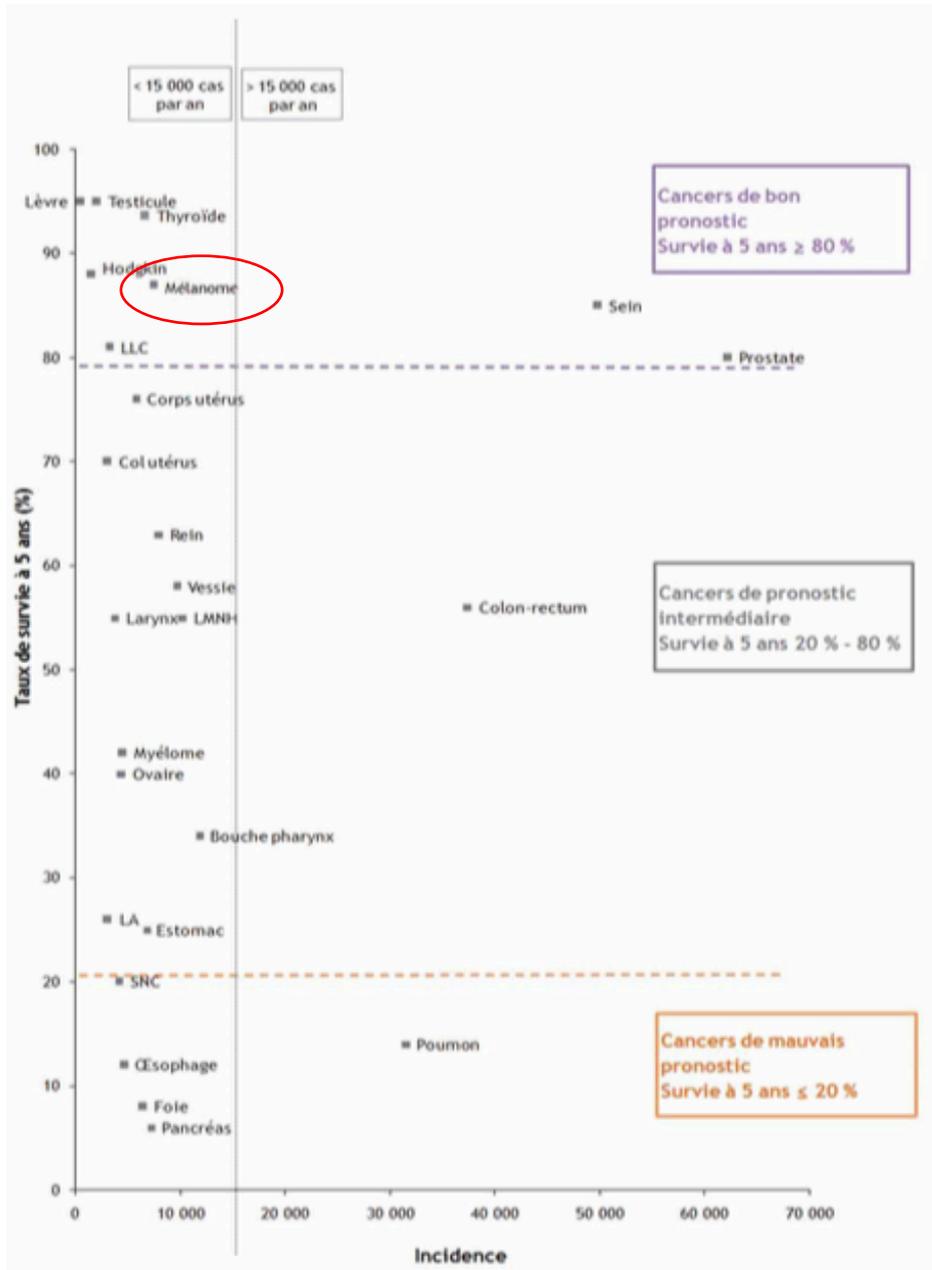


Figure 5. Catégorisation du pronostic de 25 localisations de cancer (bon pronostic, pronostic intermédiaire et mauvais pronostic) en fonction de la survie relative à 5 ans (41)

1.2.3. Facteurs de risques

En épidémiologie, un facteur de risque est un élément qui peut favoriser le développement d'une maladie (ici le cancer). Toutefois, la présence de facteurs de risque n'entraîne pas systématiquement l'apparition d'un cancer et un cancer peut également se développer sans la présence de facteurs de risques connus (44).

Pour le mélanome, il existe des facteurs de risques externes liés à l'environnement et des facteurs de risques internes propres à l'individu.

Les facteurs de risques externes sont l'exposition aux ultraviolets naturels et artificiels et les antécédents de coups de soleil notamment pendant l'enfance. De nombreuses études ont mis en évidence le rôle de l'exposition aux UVA et UVB dans la survenue des cancers cutanés : carcinomes et mélanomes. En France, en 2015, il avait été estimé que 83% des mélanomes diagnostiqués étaient attribuables à l'exposition aux ultraviolets (21,45,46).

Les principaux facteurs de risque internes sont le phototype, le nombre élevé de nævus et la présence de nævus d'aspect inhabituel ou congénitaux de grande taille, les antécédents personnels ou familiaux de mélanome et l'immunodépression.

Concernant le phototype, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a établi une classification à six niveaux définissant les différents types de peau (phototypes). Les individus avec une peau très blanche, des cheveux blonds ou roux, des yeux bleus/verts, ne bronzant jamais et attrapant très facilement des coups de soleil sont considérés comme étant les plus sensibles au soleil et constituent le premier niveau de la classification : le phototype I. A l'inverse, les individus avec une peau noire, des cheveux noirs, des yeux noirs et n'attrapant jamais de coups de soleil sont considérés comme le phototype VI, c'est-à-dire les individus les plus résistants à l'exposition solaire. Concernant, les facteurs génétiques, il a été estimé qu'environ 10% des mélanomes étaient d'origine familiale (21,45).

1.3. Prise en charge thérapeutique

1.3.1. Évolution des prises en charges et arsenal thérapeutique

A l'origine, pour le cancer en général mais aussi pour le mélanome à titre individuel, en l'absence de traitement efficace les solutions thérapeutiques étaient uniquement palliatives. Les recommandations les plus anciennes relatives au traitement du cancer étaient de laisser les patients sans traitement. Dans la rubrique thérapie de ses cas de cancer, Imhotep écrivait « il n'y en a aucune ». Hippocrate estimait quant à lui que les patients vivaient plus longtemps sans traitement. Et Galien indiquait ne pas avoir connaissance de cas de cancer guéri par incision. Dans les années 1760, John Hunter avait commencé à classer les tumeurs en stades. Il en concluait déjà que seuls les cancers retirables valaient la peine d'être opérés.

L'anesthésie et l'antisepsie ont été deux inventions technologiques permettant une progression importante de la chirurgie tumorale en termes de réduction de risques pendant l'opération et pendant la période de rétablissement. Durant quelques années, une vague d'opérations du cancer a eu lieu comme seul moyen thérapeutique, avec notamment le développement de la chirurgie radicale pour aller chercher la « racine » du cancer afin de lutter contre les récives à plusieurs années. Maintenant, avec les connaissances actuelles, nous savons que la chirurgie radicale n'est pas utile dans tous les cas, pour les cancers locaux, une chirurgie plus légère aurait probablement suffi et pour les cancers métastatiques, ce n'était toujours pas suffisant si des métastases à distance étaient déjà disséminées.

La deuxième invention qui révolutionna la prise en charge du cancer fut la radiothérapie qui permettait d'agir de manière locale en profondeur à l'intérieur des tissus. En 1896, Emil Grubbe documenta pour la première fois une réponse locale à la radiothérapie sur un cancer du sein. Les trois principales limites étant que : (i) comme la chirurgie, les rayons X ne pouvaient servir que dans le traitement local du cancer et restaient sans effet sur les tumeurs qui avaient déjà produit des métastases ; (ii) à trop fortes doses, ils induisaient des blessures et (iii) l'irradiation pouvait elle-même induire des cancers.

Finalement, en oncologie, le plus difficile n'était pas d'éliminer les cellules cancéreuses mais de trouver un médicament sélectif, qui ciblerait uniquement les cellules cancéreuses. La première notion de traitement de ce type, remonte aux expériences de Paul Ehrlich, qui a pu trouver des substances ciblant certaines maladies. Malheureusement, il n'a pu trouver aucune substance efficace pour le cancer car les cellules cancéreuses et les cellules normales étaient toutes détruites lors de ses expériences. Toutefois, c'est de cette notion qu'est né le concept de la chimiothérapie.

“As to the remote and exciting causes of melanosis, we are quite in the dark, nor can more be said of the methodus medendi. We are hence forced to confess the incompetency of our knowledge of the disease under consideration, and to leave to future investigators the merit of revealing the laws which govern its origin and progress....and pointing out the means by which its ravages may be prevented or repressed” - Thomas Fawdington, The Manchester Royal Infirmary, 1826.

En réponse à cette citation de Thomas Fawdington, pour les stades avancés du mélanome longtemps laissés sans traitement, la compréhension des mécanismes de fonctionnement de la cellule cancéreuse a permis le développement de nombreux progrès thérapeutiques au cours des 10 dernières années. Désormais, cinq types de traitements peuvent être utilisés dans la prise en charge du mélanome : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, les thérapies ciblées et l'immunothérapie.

1.3.2. Les traitements

1.3.2.1. La chirurgie

La chirurgie permet l'ablation de la tumeur, des ganglions affectés et d'une partie des tissus sains environnants pour être le plus exhaustif possible (47). Elle est utilisée dans 80 % des cas tous stades confondus, que ce soit dans un but diagnostique, curatif, palliatif ou de réparation. La chirurgie reste le traitement de référence pour les mélanome non métastatiques (28). Pour les stades métastatiques en particulier, en l'absence de métastases cérébrales, après un examen d'imagerie corps entier, la résection chirurgicale complète d'une métastase unique est recommandée (lorsqu'elle permet un maintien de la qualité de vie) (28).

1.3.2.2. La radiothérapie

La radiothérapie utilise des radiations de haute énergie qui, en endommageant la structure de l'ADN, vont permettre de stopper la division cellulaire et tuer la cellule. Généralement elle est peu utilisée dans le traitement du mélanome (48).

1.3.2.3. La chimiothérapie

La chimiothérapie dite conventionnelle, est la catégorie la plus ancienne parmi les traitements médicamenteux du mélanome métastatique. Avec un mode d'action cytotoxique, elle cible les mécanismes impliqués dans la multiplication cellulaire. L'objectif étant d'altérer le fonctionnement de la cellule cancéreuse en induisant son apoptose ou en empêchant la division cellulaire. La chimiothérapie élimine prioritairement les cellules en division rapide. Ainsi, les cellules cancéreuses qui ont une division cellulaire plus rapide que les cellules normales seront éliminées prioritairement (49).

La chimiothérapie reste néanmoins toxique pour les cellules normales et en particulier, celles qui ont un renouvellement rapide comme les cellules hématopoïétiques ou les cellules du tractus digestif (50). Les effets indésirables associés à la chimiothérapie sont fréquents et assez généraux touchant particulièrement le système hématologique (anémie, neutropénie, thrombopénie) et le système gastro-intestinal (nausées, vomissements, diarrhées).

Les chimiothérapies utilisées dans le mélanome métastatique sont principalement, la dacarbazine et éventuellement, la fotémustine et le témozolomide dans les cas de métastases cérébrales. A noter que le témozolomide n'a pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le mélanome.

Si les chimiothérapies sont encore utilisées, elles n'ont plus leur place en première intention et sont recommandées seulement après échec des nouveaux traitements (51). Aujourd'hui, elles sont recommandées sur avis d'experts, selon l'état clinique du malade, son taux de lactate deshydrogénase (LDH), son indice de performance et le nombre de sites métastatiques : en troisième ligne après échappement de l'immunothérapie en l'absence de mutation B-RAF ou à partir de la troisième ligne

après échappement de la bithérapie par anti-BRAF et anti-MEK puis de l'immunothérapie en cas de mutation B-RAF.

Depuis 2013, les polychimiothérapies à base de platine et de taxoïdes n'ont plus leur place dans le traitement du mélanome métastatique en raison d'une toxicité accrue et en l'absence de bénéfice clinique en comparaison aux monochimiothérapies (51).

Plus récemment, de nouvelles thérapies ont été développées à partir de molécules qui seraient moins agressives pour les cellules saines par le biais de mécanismes d'action originaux qui ciblent plus spécifiquement la cellule cancéreuse : les thérapies ciblées et l'immunothérapie (49).

1.3.2.4. Les thérapies dites « ciblées »

Les premières thérapies ciblées ont été autorisées en France dans les années 2000. Elles sont venues compléter un arsenal thérapeutique très restreint. Jusqu'alors, les principales thérapies étaient les chimiothérapies cytotoxiques dont les activités de recherche et de développement venaient à s'épuiser (52).

Une connaissance approfondie des mécanismes moléculaires impliqués dans le processus oncogénique a permis le développement des thérapies dites «ciblées». Il n'existe pas de consensus évident sur la classification des médicaments anticancéreux et en particulier, sur la définition du périmètre des thérapies ciblées. D'autres traitements tels que l'hormonothérapie ou certaines immunothérapies spécifiques ont des caractéristiques apparentées. Sont appelées thérapies ciblées un groupe de molécules hétérogènes, ciblant les cellules cancéreuses et/ou leur microenvironnement (52).

Leur mode d'action principal passe par une inhibition des mécanismes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses et/ou leur microenvironnement (52). Elles agissent sur certaines des voies de signalisation impliquées dans les processus tumoraux, sur des cibles moléculaires présentes à la surface ou à l'intérieur des cellules cancéreuses.

En théorie, le ciblage des cellules cancéreuses est supposé permettre de réduire la toxicité par rapport à un traitement par chimiothérapie puisque les cellules saines ne sont pas ciblées. Mais bien que non directement cytotoxiques, et en dépit de leur action en théorie spécifiquement dirigée sur les mécanismes oncogéniques, les thérapies ciblées présentent tout de même des événements indésirables dont certains peuvent être sévères. Ces événements indésirables, différents de ceux habituellement rencontrés sous chimiothérapies cytotoxiques, sont généralement liés directement au mode d'action. Il peut s'agir d'effets cardiovasculaires, ophtalmiques, cutanés, pulmonaires, hématologiques... (52)

Les thérapies ciblées vont dans le sens d'une prise en charge personnalisée, vers une médecine de précision (53). Ce terme fait référence à une médecine reposant sur des traitements développés à partir d'une meilleure connaissance des mécanismes biologiques de l'apparition et de développement des tumeurs. Avec l'arrivée de ces traitements spécifiques, un changement de paradigme dans la prise en charge des cancers a été observé, passant d'une cancérologie par organe vers une cancérologie stratifiée qui pourrait devenir personnalisée (52).

Pour tous les cancers confondus, il existe actuellement au moins une vingtaine de mécanismes oncogénétiques qui sont bloqués par des thérapies ciblées (données de 2015) (52). Il existe deux principales familles : les anticorps qui ciblent des antigènes présents à la surface cellulaires (des récepteurs transmembranaires) ou des facteurs de croissance et des petites molécules qui ciblent l'activité enzymatique d'une protéine interne à la cellule cancéreuse (Figure 6). Le blocage de la transmission de certaines informations, en agissant sur une étape spécifique du développement des cellules cancéreuses, va freiner la croissance tumorale (54).

Dans la prise en charge du mélanome, plusieurs voies de signalisation sont impliquées dans la progression tumorale avec des mutations oncogéniques affectant les voies de signalisation suivantes: la voie des MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinases), celle de la PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) et celle de l'AMPc (AMP cyclique) (Figure 7) (55,56). Dans chaque voie, plusieurs cibles thérapeutiques potentielles ont été identifiées, pour lesquelles des inhibiteurs spécifiques ont été développés ou sont en développement. A ce jour les traitements spécifiques ayant obtenu une autorisation de

mise sur le marché en France sont des BRAF inhibiteurs, et des MEK inhibiteurs influant sur la voie MAPK.

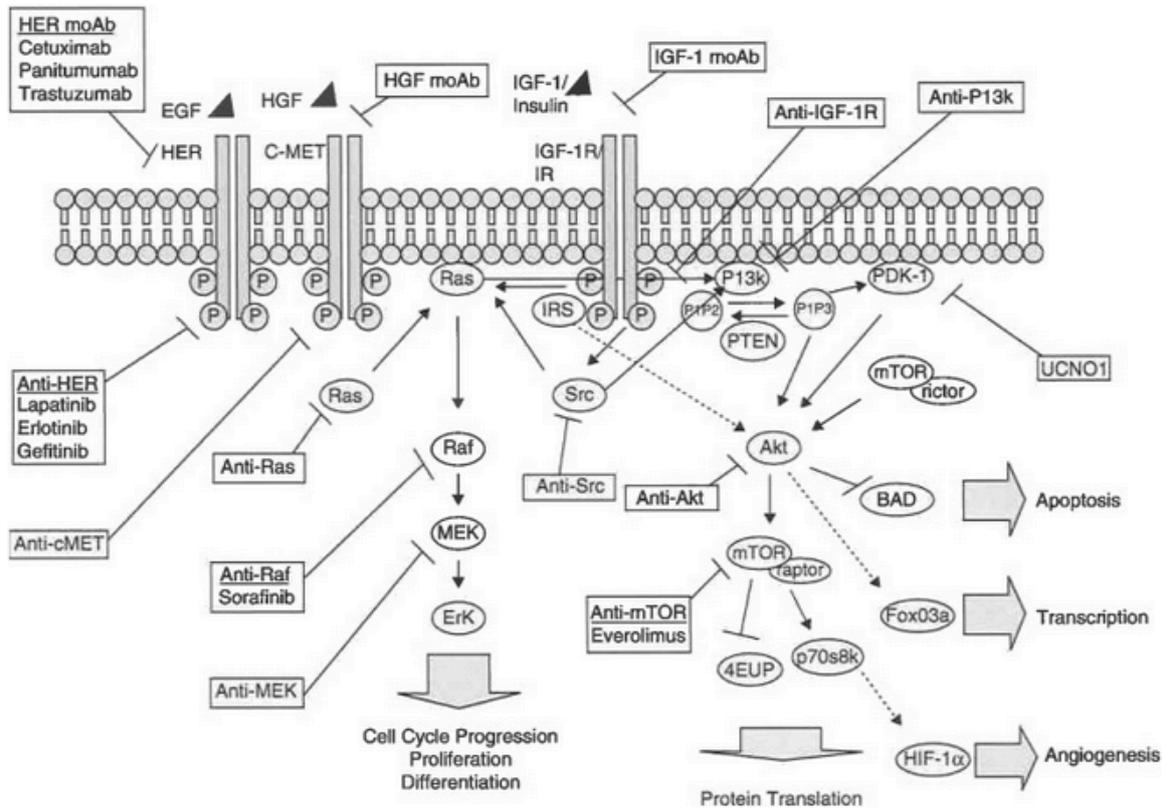


Figure 6. Visualisation des voies de signalisation cellulaire impliquées dans la prolifération, l'angiogenèse et la différenciation des néoplasmes avec indication des cibles pouvant être visées par certaines thérapies ciblées dans le traitement du cancer (tous cancers confondus). Depuis la publication de cette figure de nouvelles thérapies ont également été approuvées venant enrichir cet arsenal thérapeutique (54)

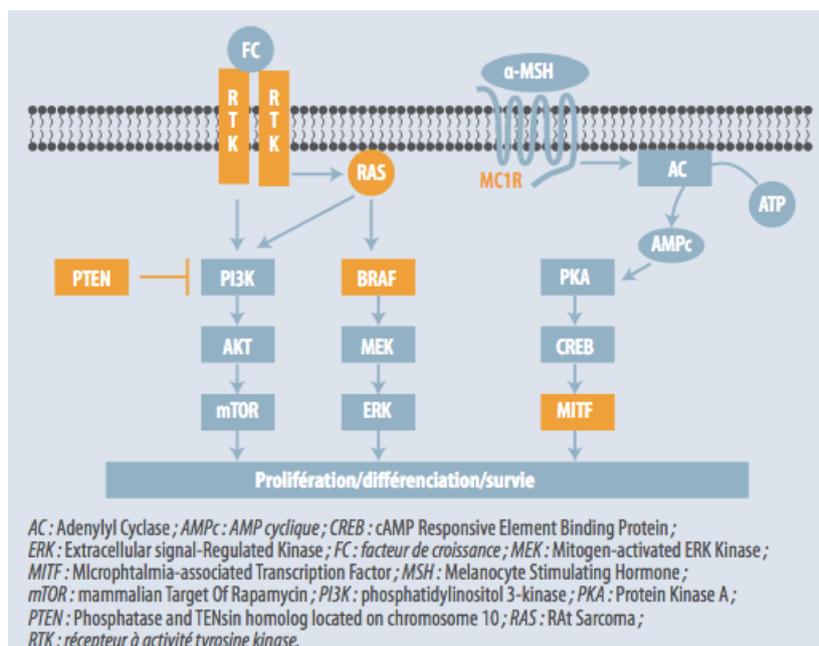


Figure 7. Les trois voies de signalisation majeures impliquées dans le développement des mélanomes. A gauche, la voie PI3K, au centre la voie MAPK et à droite la voie de l'AMPc (55).

La voie des MAPK

La voie des MAPK est une cascade de signalisation dans laquelle la stimulation de récepteurs membranaires active la protéine RAS, puis les isoformes RAF, puis la protéine MEK et se termine par la phosphorylation des protéines kinases ERK qui ciblent des facteurs de transcription régulant les gènes de multiplication et de différenciation cellulaire (Figure 8). Cette cascade de signalisation est donc responsable de la survie, de la croissance et de la différenciation cellulaire, mais aussi de la transformation tumorale (57).

Dans le mélanome cette voie est fréquemment altérée (57). Il existe chez l'homme trois gènes RAF (A-RAF, B-RAF et C-RAF) et trois gènes RAS (H-RAS, K-RAS et N-RAS) qui sont fréquemment mutés aux cours des stades locaux et métastatiques du mélanome (58).

Le gène le plus fréquemment affecté est BRAF dans environ 50-65% des mélanomes (57). Une forte association entre les mutations du gène BRAF et le mélanome a été mise en évidence en 2002 (59). La plus commune est la mutation substitutive V600E.

Cette mutation induit une activation constitutionnelle de la voie MAPK (57). Cette protéine qui normalement s'active et se désactive en réponse aux signaux de croissance, reste active lorsqu'elle subit une mutation, ce qui favorise la croissance continue des cellules tumorales.

Les mutations du gène BRAF sont plus fréquentes chez les jeunes patients et lorsque le mélanome survient sur des zones d'exposition au soleil intense et intermittente telle que le dos ou les jambes) (60). Ces mutations sont plus rares, au niveau des zones exposées de manière chronique aux radiations solaires telles que le visage ou les extrémités des membres) (61).

Les mutations du gène BRAF constituent un élément précoce dans l'évolution du mélanome et vers la progression métastatique (62). Les mutations du gène BRAF représentant donc une cible thérapeutique privilégiée.

Les premières thérapies ciblées ayant obtenu une autorisation de commercialisation pour le traitement des mélanomes étaient des agents BRAF inhibiteurs. Les inhibiteurs BRAF interfèrent avec les protéines BRAF mutées pour inhiber la voie de signalisation MAPK et inhiber ainsi la prolifération cellulaire dans les cellules cancéreuses présentant une mutation de V600.

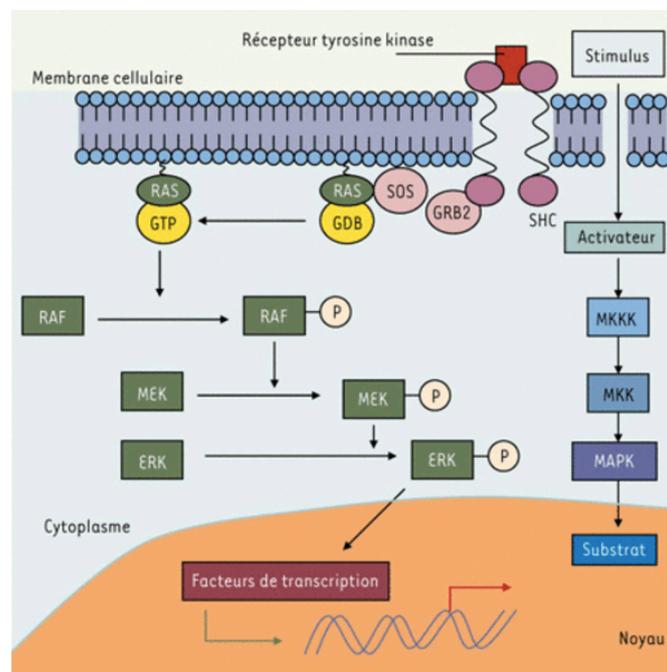


Figure 8. Voie de signalisation des MAP-kinases, avec les voies RAS-RAF-MEK-ERK. (MAPK : mitogen-activated protein kinases ; MKK(K) : mitogen-activated protein kinase (kinase) ; RTK : receptor tyrosine kinase ; SH2 : sequence homology 2) (58)

Dans le mélanome métastatique, les thérapies ciblées sont indiquées dès la première ligne de traitement pour les patients dont la tumeur porte une mutation activatrice de BRAF en position V600.

En France, les molécules qui ont eu une autorisation de mise sur le marché dans cette indication, sont des inhibiteurs de BRAF (le vémurafénib, le dabrafénib et

l'encorafénib) et des inhibiteurs de MEK (le cobimétinib, le tramétinib et le binimétinib) qui sont indiqués en association des inhibiteurs de BRAF).

Les BRAF inhibiteurs

- *Le vémurafénib*

Le vémurafénib est un agent antinéoplasique, inhibiteur de protéine kinase. C'est une substance inhibitrice de la sérine-thréonine kinase BRAF. Des mutations dans le gène BRAF, impliquant la substitution de la valine par un autre acide aminé en position 600, induisent une activation constitutive des protéines BRAF, capable d'entraîner la prolifération cellulaire en l'absence des facteurs de croissance normalement requis pour la prolifération. Des données précliniques ont démontré que le vémurafénib inhibait puissamment la forme activée des protéines kinases BRAF porteuses de mutations au niveau du codon 600. Cet effet a été confirmé par les tests de phosphorylation de ERK et d'anti-prolifération cellulaire sur des lignées cellulaires de mélanome exprimant des mutations BRAF V600 (63).

Il s'agit de la première thérapie ciblée à avoir été commercialisé en France dans la prise en charge du mélanome métastatique (en 2012). Il est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. Avant d'initier un traitement par vémurafénib, la présence de la mutation BRAF V600 doit être recherchée et confirmée.

La dose recommandée est de 960 mg (soit 4 comprimés à 240 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 1920 mg). Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable (64).

Les résultats de vémurafénib en termes de survie globale dans les essais cliniques qui ont été présentés dans l'avis de la commission de la transparence du 3 octobre 2012, étaient encourageants en comparaison aux données de survie des patients traités avec la dacarbazine. La médiane de survie globale (intervalle de confiance à 95% (IC 95%)) avait été estimée à 13,2 (IC 95% 12,0 - 15,0) mois dans le groupe vémurafénib versus 9,6 (IC 95% 7,9 - 11,8) dans le groupe dacarbazine, soit un gain absolu de 3,6 mois en faveur du vémurafénib (65).

Depuis, les données à long terme de cette même étude ont également mis en évidence une amélioration de la survie globale médiane. L'étude BRIM-3 était une étude multicentrique, randomisée, ouverte et à bras parallèles. Les patients inclus étaient âgés de ≥ 18 ans, avaient un mélanome de stade IIIc non résecable ou de stade IV et étaient non précédemment traités (patients naïfs de traitement), avec une mutation BRAFV600, une espérance de vie de ≥ 3 mois, un statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 0 ou 1 et une fonction hématologique, hépatique et rénale adéquate. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un ratio 1:1 dans l'un des bras de traitement pour recevoir soit du vémurafénib (960 mg par voie orale deux fois par jour), soit de la dacarbazine (1000 mg/m² en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines).

Entre le 4 janvier 2010 et le 16 décembre 2010, 675 patients ont été inclus dans l'essai et répartis au hasard pour recevoir le vémurafénib (n = 337) ou la dacarbazine (n = 338). La durée médiane du suivi pour la population vémurafénib était de 13,4 mois (IC 95% 0,4 - 59,6) et de 9,2 mois (IC 95% 0 - 56,2) pour les patients du groupe dacarbazine. La survie globale médiane (sans censure au moment du croisement des deux bras), était significativement plus longue pour le vémurafénib que pour la dacarbazine : 13,6 mois (IC 95% 12,0 - 15,4) contre 9,7 mois (IC 95% 7,9 - 12,8) ; hazard ratio (HR) 0,81 (IC 95% 0,67 - 0,98) ; p-value (p) = 0,03.

Des événements indésirables graves ont été signalés chez 49% des patients dans le groupe vémurafénib et chez 18% des patients dans le groupe dacarbazine. Les événements indésirables les plus fréquents (survenant chez $\geq 20\%$ des patients) dans le bras du vémurafénib étaient : éruption cutanée, arthralgie, alopecie, fatigue, réaction de photosensibilité, nausées, diarrhées, maux de tête, hyperkératose, papillome cutané, prurit, peau sèche, diminution de l'appétit, douleurs aux extrémités, pyrexie, vomissements et carcinome épidermoïde de la peau. En comparaison, les événements indésirables les plus fréquents dans le bras dacarbazine étaient les nausées, la fatigue, les vomissements et la constipation (66).

- *Le Dabrafénib*

Le dabrafénib est un inhibiteur des protéines kinases RAF. Les données précliniques issues de tests biochimiques ont démontré qu'il inhibait la forme activée des protéines kinases BRAF porteuses de mutations au niveau du codon 600. *In vitro*, et dans les modèles animaux, il a démontré la suppression d'un biomarqueur pharmacodynamique en aval (ERK phosphorylé) et une inhibition de la prolifération de lignées cellulaires de mélanome exprimant la mutation BRAF V600. Chez les sujets atteints de mélanomes porteurs d'une mutation BRAF V600, l'administration du dabrafénib entraîne l'inhibition de la phosphorylation de ERK dans les cellules tumorales comparativement à l'activité initiale (67).

Le dabrafénib est indiqué en monothérapie ou en association au tramétinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Il est aussi indiqué en association avec le tramétinib :

- Dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète.
- Et dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600.

De la même manière que pour le vémurafénib, avant de se voir prescrire un traitement par dabrafénib, les patients doivent avoir eu la confirmation par un test validé, qu'ils sont atteints d'une tumeur avec mutation BRAFV600.

L'efficacité et la sécurité du dabrafénib n'ont pas été établies chez les patients atteints de mélanome non porteur d'une mutation BRAF ou d'un cancer bronchique non à petites cellules non porteur d'une mutation BRAF. Son indication se limite donc aux patients porteurs d'une mutation BRAF (68).

La dose recommandée de dabrafénib, utilisée en monothérapie ou en association au tramétinib, est de 150mg (soit deux gélules de 75mg) deux fois par jour pour une dose quotidienne totale de 300mg. A cela peut s'ajouter une dose de 2mg une fois par jour

de tramétinib dans le cadre de l'association thérapeutique. Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice est constaté ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. En situation adjuvante, les patients devront être traités pendant une période de 12 mois (hors récurrence ou toxicité inacceptable) (68).

L'essai clinique multicentrique randomisé BREAK-3, comparant le dabrafénib à la dacarbazine a inclus un total de 250 patients : 187 dans le bras dabrafénib et 63 dans le bras dacarbazine. Si tous les patients du bras dacarbazine ont vu une progression tumorale ou ont été censurés à 5 ans de suivi, le taux de survie sans progression (PFS pour Progression Free Survival) sur cinq ans était de 12 % dans le bras dabrafénib. Les taux de survie globale (OS pour Overall Survival) à cinq ans étaient de 24 % dans le bras dabrafénib et 22 % dans le bras dacarbazine (69).

Dans le groupe de patients recevant du dabrafénib, 53 % ont eu des événements indésirables de grade 2 ou plus liés au traitement contre 44 % dans le groupe dacarbazine. Les événements les plus fréquents induits par le dabrafénib étaient l'hyperkératose (39 %), les céphalées (35 %), l'arthralgie (35 %) et la pyrexie (32 %). Les toxicités cutanées comprenaient également le kératoacanthome et le carcinome épidermoïde (10 %). Les événements de grade 3-4 étaient peu fréquents. Une réduction de la dose de dabrafénib a été nécessaire chez 28 % des patients (70).

- *L'encorafénib*

L'encorafénib est une molécule inhibitrice ATP-compétitive, puissante et hautement sélective de la kinase de RAF. Elle inhibe la voie RAF/MEK/ERK dans les cellules tumorales exprimant différentes formes mutées de la kinase BRAF V600. L'encorafénib inhibe la prolifération cellulaire des mélanomes exprimant les mutations BRAF V600 (E, D et K) et des cancers colorectaux exprimant la mutation BRAF V600E. L'encorafénib n'inhibe pas la signalisation RAF/MEK/ERK des cellules ne présentant pas de mutation BRAF (71).

L'encorafénib, en association au binimétinib, est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique et porteurs d'une mutation BRAF V600. L'association encorafénib et binimétinib est la troisième association d'inhibiteurs BRAF/MEK dans cette indication après l'association

dabrafénib - tramétinib le 20 janvier 2016 et vémurafénib - cobimétinib le 16 mars 2016 (72). L'association encorafénib / binimétinib a disposé d'une ATU nominative, sans protocole d'utilisation thérapeutique entre le 26 juin 2018 et le 31 décembre 2018 puis d'une AMM à partir du 19 septembre 2018 (73,74).

Avec une démonstration d'un gain sur la PFS par rapport au vémurafénib seul et, malgré l'absence de démonstration sur la survie globale par rapport à la monothérapie par vémurafénib ou dabrafénib, cette association thérapeutique est indiquée dès la première ligne de traitement chez les patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

La dose recommandée d'encorafénib est de 450 mg par jour, associée à deux prises de 45mg de binimétinib par jour, espacées d'environ 12 heures. L'administration d'encorafénib à une dose de 450mg par jour n'est pas recommandée en monothérapie. Aussi, si le binimétinib est temporairement interrompu, la dose d'encorafénib doit être réduite à 300mg par jour pendant la durée d'interruption du binimétinib. Si le binimétinib est définitivement arrêté, l'encorafénib devrait être arrêté (72).

Dans une étude de phase III randomisée multi-pays, les patients ont été aléatoirement répartis selon un ratio (1 : 1 : 1) dans trois groupes de traitement : encorafénib seul (n=194), encorafénib + binimétinib (n= 192) ou vémurafénib seul (n=191). Les patients inclus étaient adultes, avec un mélanome cutané (i) non résecable ou métastatique, ou (ii) un mélanome primaire inconnu (confirmé histologiquement comme étant localement), une mutation BRAF V600 (E ou K), non traités ou préalable ou ayant progressé sous immunothérapie et avaient un score ECOG de 0 ou 1. La survie médiane sans progression des patients du groupe vémurafénib seul était de 7,3 mois (5,6 - 8,2) versus 14,9 mois (IC 95% 11,0 - 18,5) dans le groupe encorafénib plus binimétinib (HR 0,54, IC 95% 0,41 - 0,71 ; p<0,0001).

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents (observés chez plus de 5 % des patients) du groupe encorafénib + binimétinib étaient une augmentation de la γ -glutamyltransférase (9% des patients), une augmentation de la créatine phosphokinase (7%) et l'hypertension (6 %) (75).

Pourquoi les associer aux MEK inhibiteurs ?

L'identification de mutations BRAF et la compréhension de leur implication dans la régulation du contrôle de la prolifération de cellules tumorales dans le mélanome a conduit au développement des inhibiteurs de BRAF, qui induisent la régression de la tumeur et améliorent la survie des patients atteints de mélanome comparativement à la chimiothérapie conventionnelle (la dacarbazine).

Mais bien que ces inhibiteurs aient montré une efficacité clinique, leurs effets thérapeutiques sont limités par un phénomène de résistance aux traitements.

D'une part, environ 20 % des patients ne répondent pas à cause d'une résistance primaire.

D'autre part, la grande majorité des patients répondeurs développent une résistance acquise (souvent dans la première année de traitement), impliquant une réactivation de la voie MAPK, une activation de récepteurs à tyrosine kinase et de la voie PI3K/AKT de la survie cellulaire ou une activation du microenvironnement tumoral.

Afin de contourner ces mécanismes de résistance ou de prévenir leur apparition, des essais cliniques combinant des inhibiteurs de différents récepteurs à tyrosine kinase en aval ont été menés ou sont en cours. Les inhibiteurs sélectifs de MEK ont été conçus pour inhiber la voie des MAPK en aval de BRAF. L'association des deux inhibiteurs de la voie des MAPK a pour objectif d'atteindre une synergie des effets des deux molécules, associée à une diminution ou un retard de l'émergence des résistances.

C'est pourquoi, tous les inhibiteurs de BRAF décrits précédemment ont obtenu dans un second temps une extension d'indication pour l'association avec un MEK inhibiteur (76).

Les MEK inhibiteurs

- *Le cobimétinib*

Le cobimétinib est un inhibiteur allostérique sélectif et réversible qui bloque la voie des MAPK en ciblant MEK1 et MEK2 conduisant à une inhibition de la phosphorylation de ERK1 et ERK2. Il bloque ainsi la prolifération cellulaire induite par la voie MAPK en inhibant le nœud de signalisation MEK (77).

Le cobimétinib est indiqué en association au vémurafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. La présence de la mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé avant l'instauration du traitement. La dose recommandée est de 60mg par jour, selon un cycle de 28 jours, dont 21 jours consécutifs de traitement et 7 jours sans traitement. Le traitement doit être poursuivi tant qu'il y a un bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable (78).

Des essais cliniques ont été menés pour comparer l'efficacité de l'association cobimétinib + vémurafénib (n=247) par rapport au vémurafénib utilisé seul (vémurafénib + *placebo*) (n=248). Ont été sélectionnés les patients adultes atteints d'un mélanome de stade avancé (IIIC non résecable ou IV métastatique) avec une mutation BRAF V600 confirmée histologiquement. Les patients ont été répartis aléatoirement dans chacun des groupes thérapeutiques selon un ratio 1 : 1. La survie médiane sans progression était de 12,3 mois (IC 95% 9,5 - 13,4) pour l'association versus 7,2 mois (5,6 - 7,5) pour la monothérapie (+*placebo*) (HR 0,58 IC 95% 0,46 - 0,72, p<0,0001). La survie globale médiane était de 22,3 mois (IC 95% 20,3 - NA) pour l'association versus 17,4 mois (IC 95% 15,0 - 19,8) la monothérapie par vémurafénib (HR 0,70, IC 95% 0,55 - 0 ; 90 ; p=0,005). Ces données vont dans le sens d'un bénéfice clinique et soutiennent l'utilisation de cette association comme approche standard de première ligne.

Les événements indésirables de grade 3-4 les plus fréquents, survenant à une fréquence plus élevée dans le groupe cobimétinib + vémurafénib par rapport au groupe vémurafénib + *placebo* étaient : l'augmentation de la γ -glutamyl transférase (15% versus 10%), l'augmentation de la créatine phosphokinase sanguine (12% versus

<1%), et augmentation de l'alanine transaminase (11% versus 6%). Des événements indésirables graves sont survenus chez 37% dans le groupe cobimétinib + vémurafénib versus 28% dans le groupe vémurafénib + *placebo* (79).

- *Le tramétinib*

Comme le cobimétinib, le tramétinib est un inhibiteur allostérique, réversible et sélectif de l'activation du signal régulé par MEK (1 et 2). Il inhibe l'activation de MEK par BRAF et inhibe l'activité de la kinase MEK, aboutissant à une inhibition de la prolifération de lignées cellulaires de mélanome exprimant la mutation BRAF V600 (80).

Le tramétinib est indiqué en monothérapie ou en association au dabrafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. En monothérapie, il n'a pas démontré d'activité clinique chez les patients dont la maladie a progressé au cours d'un traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF. Il est également indiqué dans le traitement adjuvant des mélanomes de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète, en association avec le dabrafénib. Il est aussi indiqué en association au dabrafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600 (81).

Une confirmation que la tumeur porte la mutation BRAF V600 doit être obtenue avant l'initiation du traitement. La dose recommandée de tramétinib en monothérapie ou en association au dabrafénib est de 2mg par jour. La dose recommandée de dabrafénib, quand il est utilisé en association au tramétinib, est de 150mg deux fois par jour.

Le traitement doit être poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. En situation adjuvante, les patients devront être traités pendant une période de 12 mois sauf si une interruption est nécessaire en lien avec une récurrence de la maladie ou qu'une toxicité inacceptable ne survienne (81).

Une étude de phase III a été menée portant sur des patients atteints d'un mélanome métastatique avec une mutation BRAF V600 (V600E ou V600K) répartis aléatoirement selon un ratio 2 : 1 pour recevoir du tramétinib (n=214) ou une chimiothérapie (dacarbazine ou paclitaxel) (n=108). A la date actuelle, le recul est suffisant pour permettre un suivi à long terme de ces patients soit 5 ans selon le design de l'étude.

Les taux de survie à 1, 2 et 5 ans étaient, pour le groupe tramétinib versus le groupe chimiothérapie, respectivement, de 60,9% contre 49,6%, 32,0% contre 29,4% et 13,3% contre 17,0%. La durée médiane de survie sans progression était de 4,9 mois dans le groupe tramétinib contre 1,5 mois dans le groupe chimiothérapie (82).

La recherche de la supériorité en première ligne de traitement métastatique (dabrafénib + tramétinib) a été recherchée en comparaison avec le dabrafénib seul (étude COMBI-d) ou le vémurafénib seul (étude COMBI-v). Ces deux études étaient des études de phase III menées en double aveugle dans lesquelles les patients ont été randomisés pour recevoir (i) COMBI-d : du dabrafénib (150 mg deux fois par jour) plus du tramétinib (2 mg une fois par jour) ou du dabrafénib plus un *placebo* ou (ii) COMBI-v : une combinaison de dabrafénib (150 mg deux fois par jour) et de tramétinib (2 mg une fois par jour) ou du vémurafénib (960 mg deux fois par jour) (83).

Dans la première étude, 211 patients ont été assignés à l'association thérapeutique et 212 patients ont été assignés à la monothérapie. La PFS à trois ans était de 22% pour l'association contre 12% pour la monothérapie. La survie globale à 3 ans était de 44% contre 32% (84).

Dans la deuxième étude, au moment de l'analyse intermédiaire, la survie globale à un an était de 72% (IC 95 % 66 - 77) dans le groupe de l'association thérapeutique contre 65% (IC 95 % 59 - 70) dans le groupe vémurafénib seul. La médiane de survie sans progression était de 11,4 mois dans le groupe de l'association versus 7,3 mois. Le taux de réponse objectif était de 64% dans le groupe de l'association thérapeutique et de 51% dans le groupe du vémurafénib.

Ces résultats témoignent d'une amélioration de la survie chez les patients utilisant l'association BRAFi + MEKi en comparaison aux traitements par BRAFi seuls. (85).

Un examen des données à long terme des deux essais combinés impliquant les patients naïfs de traitement et ayant reçu du dabrafénib associé à du tramétinib dans les essais COMBI-d et COMBI-v a été réalisé pour déterminer les taux de survie à 5 ans. Le taux de survie sans progression était de 19% (IC de 95 % 15 – 22) et le taux de survie globale de 34% (IC à 95 %, 30 - 38). Une réponse complète était survenue

chez 19% des patients avec un taux de survie global à 5 ans de 71% (IC 95 % 62 - 79) chez ces patients. Le traitement de première ligne par dabrafénib + tramétinib avait entraîné un bénéfice à long terme chez environ un tiers des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E/V600K (86).

- *Le binimétinib*

Le binimétinib est un inhibiteur allostérique puissant, sélectif et non compétitif de l'ATP de MEK1 et MEK2. Il est indiqué en association avec l'encorafénib.

(Se référer à la section : Les BRAF inhibiteurs > L'encorafénib).

Les thérapies ciblées - conclusion

L'hétérogénéité des résultats présentés par les différentes études cliniques démontre, malgré un mode d'action similaire au sein de la classe thérapeutique, une réelle différence inter-traitements que ce soit pour la survie globale, la survie sans progression, la toxicité et même le type d'événements indésirables déclarés.

À l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus sur le séquençage des traitements disponibles contre le mélanome métastatique en ce qui concerne les thérapies ciblées (ou même les immunothérapies). Des essais cliniques sont en cours pour étudier le séquençage thérapeutique optimal des inhibiteurs BRAF/MEK, leur compatibilité avec l'immunothérapie et l'efficacité des traitements combinés.

Concernant les thérapies ciblées, la question sous-jacente reste celle de la résistance acquise. Les recommandations actuelles sont une utilisation des associations BRAFi + MEKi chez les patients atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) uniquement chez les patients avec une mutation BRAF V600 confirmée. Les thérapies ciblées ont également été développées ou sont en cours de développement pour être utilisées comme traitements néoadjuvants adjuvant pour les mélanomes de stade 3 (87).

Tableau 6. Comparaison des différents outcomes (survie globale, survie sans progression et événements indésirables) présentés dans les essais cliniques des thérapies ciblées (BRAFi et MEKi) dans le traitement du mélanome avancé (87).

Trial	Drug	Median PFS (months)	Median OS (months)	Adverse effects
BRIM310	Vemurafenib	5.3	13.6	Most common: cutaneous events (photosensitivity, blistering), arthralgia, and fatigue Major: arthralgia, rash, fatigue, cutaneous squamous-cell carcinoma, keratoacanthoma, nausea, pruritis, hyperkeratosis, diarrhea, headache, vomiting, and neutropenia
BREAK-312	Dabrafenib	5.1	20	Most common: cutaneous events (hyperkeratosis, papillomas, PPED), pyrexia, fatigue, headache, and arthralgia Major: hyperkeratosis, PPED, cSCC, keratoacanthoma, nausea, vomiting, neutropenia, and thrombocytopenia
METRIC44	Trametinib	4.8	N/A	Most common: rash (papulopustular), diarrhea, peripheral edema, fatigue, and dermatitis acneiform Major: rash, fatigue, peripheral edema, acneiform dermatitis, nausea, alopecia, hypertension, constipation, central serous retinopathy, and retinal vein occlusion
COMBI-d35	Dabrafenib	8.8	18.7	Most common: hyperkeratosis, fatigue, PPED, alopecia, pyrexia, arthralgia Major: pyrexia, chills, fatigue, rash, nausea, diarrhea, vomiting, hyperkeratosis, and PPED
	Dabrafenib + trametinib	11	25.1	Most common: pyrexia, chills, fatigue, rash, and nausea Fewer cSCC, hyperkeratosis, skin papillomas, alopecia, and PPED Pyrexia more common Major: pyrexia, fatigue, diarrhea, arthralgia, vomiting, peripheral edema, and PPED
COMBI-v24	Vemurafenib	7.3	18	Most common: arthralgia, rash, alopecia, diarrhea, nausea, and fatigue Major: pyrexia, nausea, diarrhea, vomiting, arthralgia, rash, alopecia, PPED, hyperkeratosis, skin papilloma, and photosensitivity
	Dabrafenib + trametinib	11.4	25.6	Most common: pyrexia, nausea, diarrhea, chills, fatigue, headache, and vomiting Pyrexia more common Fewer rash, photosensitivity, PPED, skin papillomas, cSCC, keratoacanthoma, and hyperkeratosis Major: pyrexia, nausea, diarrhea, chills, vomiting, arthralgia, and rash
coBRIM31	Vemurafenib	7.2	17.4	Most common: rash, arthralgia, diarrhea, fatigue, alopecia, hyperkeratosis, nausea, pyrexia, decreased appetite, photosensitivity, and serous retinopathy Major: rash, arthralgia, diarrhea, fatigue, alopecia, hyperkeratosis, nausea, decreased appetite, and vomiting
	Vemurafenib + cobimetinib	12.3	22.3	Most common: rash, diarrhea, nausea, arthralgia, fatigue, photosensitivity, pyrexia, vomiting, serous retinopathy, alopecia, and hyperkeratosis Fewer cSCC, keratoacanthoma, and Bowen's disease Photosensitivity more common Serous retinopathy, decreased LVEF, and increased CPK level
COLUMBUS part 134,36,37	Vemurafenib	7.3	16.9	Major: arthralgia
	Encorafenib	9.6	N/A	Major: PPED, myalgia, arthralgia, vomiting, nausea
	Encorafenib + binimetinib	14.9	33.6	More common: GI (diarrhea, constipation, vomiting, abdominal pain), asymptomatic CPK increase, and blurred vision Less common: skin toxicity (pruritis, hyperkeratosis, rash, keratosis pilaris, palmoplantar keratoderma, PPED, dry skin, skin papilloma, maculopapular rash, and sunburn), alopecia, photosensitivity, arthralgia, myalgia, extremity pain, decreased appetite, musculoskeletal pain, and decreased weight Major: elevated GGT, elevated CPK, HTN, and pyrexia
COLUMBUS part 238	Encorafenib (Encorafenib part 1+2)	7.4 9.2	N/A	
	Encorafenib + binimetinib	12.9	N/A	

Abbreviations: cSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; GI, gastrointestinal; OS, overall survival; PPED, palmar-plantar erythrodysesthesia; LVEF, left ventricular ejection fraction; CPK, creatine phosphokinase; N/A, not applicable.

1.3.2.5. Les immunothérapies

En 1891, William Coley avait commencé à injecter des bactéries dans certaines tumeurs afin de reproduire des rémissions spontanées survenue chez des patients atteints d'un cancer et qui avaient développés un érysipèle. L'objectif était de stimuler les phagocytes antibactériens qui pourraient éventuellement tuer les cellules tumorales voisines (88). Cependant, cette approche n'a jamais été adoptée par les oncologues en raison des rares réponses significatives particulièrement difficiles à reproduire et des risques encourus par l'injection de ces molécules chez des patients déjà affaiblis par le cancer. Pendant longtemps, la chirurgie, la radiothérapie puis la chimiothérapie sont restés les traitements de référence (88).

Les immunothérapies ont été développées à partir du constat selon lequel il existe équilibre dynamique dans l'interaction entre les cellules tumorales et le système immunitaire pouvant déterminer l'évolution de la maladie.

Pour que les cellules tumorales se développent, elles doivent échapper au système immunitaire. Trois phases caractérisent l'interaction entre les cellules tumorales et les cellules immunitaires : l'élimination, l'équilibre et l'évasion (89). Dans un premier temps, les cellules cancéreuses sont identifiées et détruites par le système immunitaire. Cette phase d'élimination des cellules cancéreuses est permises par lymphocytes cytotoxiques naturels, les cellules dendritiques et les lymphocytes B et T (90). Au fur et à mesure que les cellules tumorales se développent, le système immunitaire est rendu inefficace car les cellules cancéreuses ont évolué et acquis la capacité de supprimer ou d'éviter la réponse immunitaire pour continuer à proliférer et à se propager (91). Il s'agit de la phase d'échappement des cellules cancéreuses au système immunitaire lors de laquelle les cellules tumorales sont capables de croître de manière incontrôlée (89,92). Avant d'en arriver à ce stade, la deuxième étape était l'équilibre correspondant à une phase de quiescence au cours de laquelle la prolifération des cellules cancéreuses est contrebalancée par le système immunitaire adaptatif. Cette phase peut durer plusieurs années (90).

Le mélanome est le cancer présentant le plus haut taux de mutations (93). Cette nature hautement mutagène confère aux cellules cancéreuses de nombreux moyens pour

échapper à la réponse immunitaire. Elles produisent une large gamme d'antigènes tumoraux reconnus par le système immunitaire et hautement immunogènes. Ces antigènes tumoraux sont classés en deux groupes : les antigènes associés aux tumeurs et les antigènes spécifiques aux tumeurs (89). Le blocage des points de contrôles immunitaires est un autre moyen pour les cellules cancéreuses d'échapper au système immunitaire (94).

La connaissance des interactions entre le système immunitaire et les cellules cancéreuses et notamment des mécanismes par lesquels les cellules cancéreuses échappent au système immunitaire a permis le développement de l'immunothérapie anticancéreuse. L'objectif est de renforcer ou de restaurer la capacité du système immunitaire à détecter et à détruire les cellules cancéreuses en surmontant les mécanismes par lesquels les tumeurs évitent et suppriment la réponse immunitaire.

Il existe différents types d'immunothérapie : les anticorps monoclonaux, les vaccins anticancéreux, l'immunothérapie cellulaire et les immunothérapies non spécifiques. La stimulation du système immunitaire se fera de manière différente pour chacun des types d'immunothérapie. Les différentes modes d'action se sont succédées depuis l'approche traditionnelle visant à augmenter le nombre de cellules T spécifiques de la tumeur par l'administration de vaccins tumoraux ou de cytokines telles que l'interleukine 2 jusqu'au développement d'agents capables de moduler les points de contrôles immunitaires (les inhibiteurs de checkpoints).

L'interleukine-2 est l'une des premières thérapies immunitaires développée dans la prise en charge du mélanome métastatique avec une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis obtenue en 1992. La réponse immunitaire obtenue avec l'interleukine-2 a permis d'obtenir une réponse chez une minorité de patients (95).

Par la suite, entre 1990 et 2000, des vaccins ont été testés dans l'objectif de sensibiliser le système immunitaire aux antigènes cancéreux, mais aucun n'a été suffisamment efficace pour être commercialisé dans la prise en charge d'un mélanome (89).

Plus récemment, deux types d'inhibiteurs de check points, ont été commercialisés agissant sur l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (Cytotoxic T Lymphocyte Associated antigen 4 - CTLA4) et sur la protéine de mort cellulaire programmée 1 (Programmed cell Death protein 1 – PD1) (91). Il existe également des anticorps PD-L1/2 mais aucun n'a été approuvé à ce jour dans la prise en charge du mélanome (94).

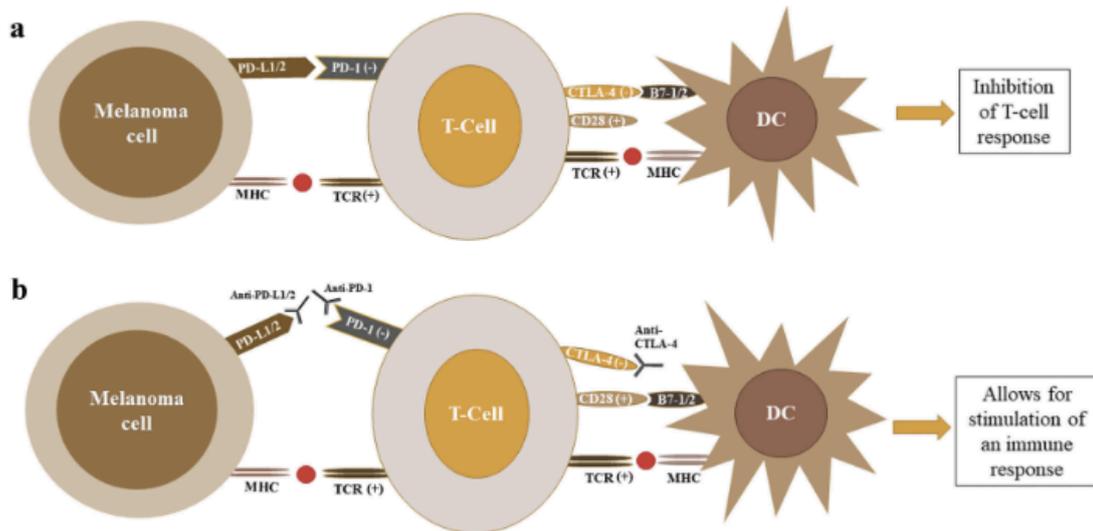


Figure 9. Régulation de la réponse des cellules T par CTLA4 et PD1 (89).

Les immunothérapies qui ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en France et en Europe pour le traitement d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) sont l'ipilimumab qui est un anticorps monoclonal anti-CTLA4 et le nivolumab et le pembrolizumab, qui sont deux anticorps monoclonaux anti-PD1. Ces trois molécules sont indiquées en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé. Plus récemment, l'association entre l'ipilimumab et le nivolumab a été autorisée car associée une augmentation de la survie chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1.

Le traitement par un inhibiteur de checkpoint bloque la liaison à son ligand respectif et permet de stimuler une réponse immunitaire (89).

L'immunothérapie anti-CTLA4

Le CTLA4 est un modulateur précoce de l'activation lymphocytaire. Lors de la reconnaissance de l'antigène spécifique par le TCR il est transloqué des compartiments intracellulaires des lymphocytes T vers la surface membranaire. Il entre ensuite en compétition avec son co-récepteur CD28 pour la liaison aux ligands CD80 et CD86. L'affinité du CTLA-4 (inhibiteur) est plus forte que celle du CD28 (activateur). Cela va se traduire par l'inhibition voire l'apoptose des lymphocytes T (96).

- *L'ipilimumab*

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal interagissant avec l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4), un régulateur négatif de l'activation des cellules T. En bloquant spécifiquement le signal inhibiteur du CTLA-4, il permet l'activation et la prolifération des cellules T, entraînant l'infiltration des tumeurs par les lymphocytes et la mort des cellules tumorales. En potentialisant les cellules T, il permet l'activation de la réponse immunitaire (97).

Le 13 juillet 2011, l'ipilimumab était le premier inhibiteur de checkpoint à obtenir une autorisation de mise sur le marché dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) en France. L'indication initiale concernait les patients ayant déjà reçu un traitement. Le 31 octobre 2013, l'indication a été étendue aux patients naïfs de traitement (98). L'association du nivolumab à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique) a été autorisée pour le nivolumab le 11 mai 2016 et le 31 mai 2018 pour l'ipilimumab. A ce jour l'association est mentionnée dans les deux Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités concernées (99). En monothérapie, l'ipilimumab est indiqué dans le traitement des patients adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique). En association à nivolumab, il est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique) (99).

En monothérapie, l'ipilimumab est injecté toutes les trois semaines sur une période de quatre cycles à une dose de 3 mg/kg (98). Le schéma d'administration en association est constitué de deux phases. La première est la phase d'association thérapeutique,

d'une durée de quatre cycles espacés de trois semaines avec une dose recommandée de 3 mg/kg d'ipilimumab et de 1 mg/kg de nivolumab. Lors de la deuxième phase, le nivolumab est injecté en monothérapie à une dose de 240mg toutes les deux semaines (à partir de trois semaines après la dernière injection en association) ou 480mg toutes les quatre semaines (à partir de six semaines après la dernière injection en association). Le traitement est poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement (99).

Avec l'arrivée de l'immunothérapie anti-PD1 et des thérapies ciblées, l'ipilimumab seul, n'a plus sa place dans le traitement de première ligne du mélanome avancé (quel que soit le statut BRAF de la tumeur) ou en 2ème ligne chez les patients BRAF mutés. Il reste recommandé en deuxième ligne en l'absence de mutation BRAF et en troisième ligne en présence de mutation BRAF (98).

Pour l'obtention de la première autorisation de mise sur le marché de l'ipilimumab, plusieurs études cliniques ont été menées : une étude clinique de phase III comparant l'efficacité et la tolérance de l'ipilimumab par rapport au gp100 (vaccin peptidique sans AMM en France) chez des patients avec un mélanome non résecable de stade III et IV, en échec à une première ligne de traitement ; deux études cliniques de phase II chez des patients avec mélanome non résecable de stade III et IV présentant le pourcentage de réponses partielles ou complètes et les marqueurs prédictifs d'une réponse et/ou d'une toxicité.

D'autres études hors cadre de l'AMM ont été réalisées chez des patients naïfs de traitements ou en association avec la dacarbazine versus dacarbazine seule.

Pour la première étude (ipilimumab versus gp100), un gain médian de 3,4 mois a été observé en termes de survie globale dans le groupe ipilimumab associé à une médiane de survie de 10,12 mois versus 6,44 mois, HR 0,66 [0,51 ; 0,87], p=0,0026. Toutefois, il avait été considéré pour l'évaluation que ces résultats devaient être interprétés avec prudence compte tenu du choix du comparateur qui n'avait pas d'AMM et dont la médiane survie était proche de celle du *placebo* (médiane de survie sans traitement = 7 mois).

La deuxième étude était une étude de recherche de dose comparant trois groupes de traitements recevant de l'ipilimumab aux doses suivantes 0,3 mg/kg versus 3 mg/kg versus 10 mg/kg randomisée en double-aveugle réalisée chez 217 patients avec mélanome non résecable de stade III ou stade IV ayant préalablement reçu d'autres traitements. Aucune réponse objective n'a été observée chez les patients traités par ipilimumab 0,3 mg/kg. Une réponse objective a été observée chez 4,2 % des patients du groupe 3 mg/kg et 11,1 % des patients du groupe 10 mg/kg.

Enfin, la troisième étude était une étude exploratoire de facteurs prédictif chez des patients recevant des doses de 3 mg/kg versus 10 mg/kg. Des biomarqueurs prédictifs d'une réponse ont été identifiés tels que l'augmentation du taux de lymphocytes à la semaine 12, l'infiltration de la tumeur par les lymphocytes à la semaine 4, etc ... A ce stade, l'ipilimumab avait été autorisé uniquement dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement (100).

Une étude clinique de phase III (CheckMate 067), incluant des patients adultes avec un mélanome de stade III non résecable ou de stade IV naïfs de traitement, avec un statut mutationnel connu et un score ECOG de 0 ou 1, a été menée sur l'utilisation de l'ipilimumab en association avec le nivolumab. Les patients ont été répartis aléatoirement en trois groupes selon un ratio 1 : 1 : 1 pour recevoir (i) du nivolumab 1 mg/kg plus de l'ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour quatre doses, puis du nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n=314), ou (ii) du nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines plus un *placebo* (n=316), ou (iii) de l'ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour quatre doses plus un *placebo* (n=315).

Aujourd'hui, les données à quatre ans concernant l'efficacité et la sécurité sont disponibles. La survie globale médiane n'a pas été atteinte dans le groupe nivolumab + ipilimumab (IC 95 % 38,2 - non atteint) malgré un suivi minimum de 48 mois, et était de 36,9 mois (IC 95 % 28,3 - non atteint) et 19,9 mois (IC 95 % 16,9 - 24,6) respectivement dans les groupes nivolumab et ipilimumab. La survie médiane sans progression était de 11,5 mois (IC 95 % 8,7 – 19,3) dans le groupe nivolumab + ipilimumab, de 6,9 mois (IC 95 % 5,1 – 10,2) dans le groupe nivolumab, et de 2,9 mois (IC 95 % 2,8 – 3,2) dans le groupe ipilimumab.

Des événements indésirables de grade 3-4, liés au traitement, ont été signalés chez 59 % des patients qui ont reçu l'association nivolumab + ipilimumab, chez 22 % des patients qui ont reçu du nivolumab seul et chez 28 % des patients qui ont reçu de l'ipilimumab. Les événements indésirables de grade 3 les plus fréquents étaient la diarrhée dans les groupes nivolumab + ipilimumab (9%) et nivolumab (3%) et la colite dans le groupe ipilimumab (7%). L'événement de grade 4 le plus fréquent dans chacun des groupes était une augmentation de la lipase avec respectivement, 5%, 3% et 1% des patients concernés dans chacun des groupes (101). Au regard des données de l'essai démontrant une amélioration de la survie (OS et PFS) pour l'association par rapport à l'ipilimumab seul mais également un surcroît de toxicité, l'association est recommandée comme une option de première ligne à proposer dans le cadre d'une RCP chez les patients atteints d'un mélanome avancé avec un score ECOG de 0 ou 1, dont la tumeur est BRAF est non mutée et ne présentant pas de métastases cérébrales actives. Le choix de prescrire cette association nécessite de prendre en considération la fréquence élevée d'événements indésirables (102).

L'immunothérapie anti-PD1

Le mécanisme d'action des anticorps anti-PD1 repose sur le blocage de l'interaction entre le récepteur PD1 et son ligand PDL1 (Programmed Death Ligand 1) induisant une réponse lymphocytaire anticancéreuse (103). Les ligands PDL1 et PDL2 du récepteur PD-1 sont exprimés par les cellules présentatrices d'antigènes et peuvent être exprimés par les cellules tumorales ou d'autres cellules de l'environnement tumoral. En se liant au récepteur PD-1 des lymphocytes T activés, les ligands PD-L1 et PD-L2 conduisent à une inactivation et une apoptose du lymphocyte. Ainsi, la voie des PD-1 est une voie majeure de l'échappement des tumeurs au système immunitaire puisque les lymphocytes sont en incapacité d'exercer leur activité anti-tumorale (104,105).

L'objectif des traitements anti-PD1 est d'optimiser la réponse anti-tumorale des lymphocytes T en bloquant la liaison des ligands PDL1 et PDL2 au récepteur PD1 (106). A nouveau, comme pour les thérapies ciblées, le choix du traitement ne se fait plus pour une localisation de cancer mais selon l'expression génétique des cellules

tumorales. Certaines tumeurs expriment particulièrement PDL1 comme le cancer bronchique, le mélanome, le cancer de l'ovaire, le cancer du rein. (106)

A ce jour, les deux immunothérapies anti-PD1 commercialisées en France dans la prise en charge du mélanome avancé (non résecable ou métastatique), sont le nivolumab et le pembrolizumab. Ce sont des anticorps monoclonaux qui se lient au récepteur PD1 et bloquent son interaction avec les ligands PDL1 et PDL2.

Le récepteur PD1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T qui a montré son implication dans le contrôle des réponses immunitaires des cellules T. Sans traitement anti PD1, la liaison du PD1 avec les ligands PDL1 et PDL2 (exprimés par les cellules présentatrices de l'antigène, par les cellules tumorales ou par d'autres cellules du microenvironnement tumoral) entraîne une inhibition de la prolifération des cellules T.

Par le blocage de la liaison de PD1 avec PDL1 et PDL2, le nivolumab et le pembrolizumab potentialisent les réponses des cellules T, incluant les réponses anti-tumorales (107,108). Ces deux traitements sont indiqués dans le mélanome avancé dès la première ligne de traitement, quel que soit le statut mutationnel BRAF (109).

- *Le nivolumab*

Le 19 juin 2015, le nivolumab a obtenu une autorisation de mise sur le marché en Europe, pour sa première indication, en monothérapie chez les patients atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

Par la suite, différentes extensions d'indications se sont succédées :

- 20/07/2015 : extension d'indication dans le cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.
- 04/04/2016 : extension d'indication au cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde et extension dans le traitement en monothérapie du carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.

- 11/05/2016 : extension d'indication dans le mélanome en association à l'ipilimumab.
- 21/11/2016 : extension d'indication dans le lymphome de Hodgkin classique.
- 28/04/2017 : extension d'indication dans le cancer épidermoïde de la tête et du cou en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.
- 02/06/2017 : extension d'indication dans le carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.
- 31/07/2018 : extension d'indication dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique et ayant subi une résection complète.

Dans le mélanome, le nivolumab était à l'origine indiqué en monothérapie chez les patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) dès la première ligne chez les patients ne présentant pas de mutation BRAFV600 et dès la deuxième ligne chez les patients avec une mutation BRAFV600, après échappement à un traitement par inhibiteur de BRAF (110).

Aujourd'hui, il est indiqué dès la première ligne, quel que soit le statut mutation BRAF, en monothérapie et en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). Récemment, il a aussi été autorisé en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète (111).

En monothérapie, la dose recommandée de nivolumab dans le traitement du mélanome avancé ou adjuvant, est de 240 mg toutes les 2 semaines, ou 480 mg toutes les 4 semaines pour les deux indications relatives au mélanome (avancé ou adjuvant) (112). La posologie recommandée du nivolumab en association avec l'ipilimumab a

été décrite précédemment dans la section « immunothérapie anti CTLA-4 »). Le traitement par nivolumab, que ce soit en monothérapie ou en association à l'ipilimumab, doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. Pour le traitement en adjuvant, la durée maximale du traitement avec nivolumab est de 12 mois.

Un essai clinique de phase III randomisé en double aveugle sur des patients adultes atteints d'un mélanome avancé non résecable ou métastatique, ne présentant pas de mutation BRAF, avec un score ECOG égal à 0 ou 1 et du tissu tumoral disponible pour l'analyse des biomarqueurs anti-PD1, a été réalisé pour étudier l'efficacité du nivolumab en comparaison avec la dacarbazine.

Les patients ont été aléatoirement répartis selon un ratio 1 : 1 pour recevoir soit, 3 mg de nivolumab par kilogramme de poids corporel toutes les deux semaines (plus un *placebo* adapté à la dacarbazine toutes les trois semaines) (n=208) soit, 1000 mg de dacarbazine par mètre carré de surface corporelle toutes les trois semaines (plus un *placebo* adapté au nivolumab toutes les deux semaines) (n=210).

La raison d'arrêt de traitement la plus fréquente était la progression de la maladie à une fréquence de 46,6 % dans le groupe nivolumab contre 85,4 % dans le groupe dacarbazine. La médiane de survie n'a pas été atteinte dans le groupe nivolumab et était de 10,8 mois (IC 95 % 9,3 – 12,2) dans le groupe dacarbazine. Les taux de survie globale à un an étaient de 72,9 % (IC 95 % 65,5 – 78,9) contre 42,1 % (IC 95 % 33,0 - 50,9). La médiane de la survie sans progression était de 5,1 mois (IC 95 % 3,5 – 10,8) contre 2,2 mois (IC 95 % 2,1 – 2,4). Le taux de réponses objectives était de 40,0 % (IC 95 % 33,3 – 47,0) contre 13,9 % (IC 95 % 9,5 – 19,4) (OR = 4,06 ; P<0,001). Le pourcentage de réponses complètes était également plus haut dans le groupe de patients traités avec du nivolumab (7,6 % versus 1,0 %).

Tous grades confondus, l'incidence d'événements indésirables liés aux traitements était similaire dans les deux groupes (74,3 % versus 75,6 %). Les événements indésirables de grade 3 et 4 étaient moins souvent rapportés dans le groupe de patients traités par nivolumab (11,7 % versus 17,6 %). Les événements indésirables les plus fréquents rapportés avec le nivolumab étaient la fatigue (19,9 % des patients traités), le prurit (17,0 %) et les nausées (15,5 %). Dans le groupe de patients traités

avec la dacarbazine, il s'agissait essentiellement d'événements de types gastro-intestinaux et de toxicités hématologiques (113).

Les principaux résultats de l'essai clinique CheckMate 067, présentant trois bras de traitements dont l'association ipilimumab + nivolumab, le nivolumab seul (+ *placebo*) et l'ipilimumab seul (+ *placebo*) ont été présentés dans la section relative à l'ipilimumab.

- *Le pembrolizumab*

Initialement, le pembrolizumab a obtenu une autorisation de mise sur le marché centralisée en Europe, pour le traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) le 17 juillet 2015.

Par la suite, de nombreuses extensions d'indication se sont succédées (114) :

- 29/07/2016 : extension d'indication dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PDL1 avec un score de proportion tumorale TPS ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure.
- 27/01/2017 : extension d'indication en monothérapie, dans le traitement de première ligne, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.
- 02/05/2017 : extension d'indication en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin, ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par brentuximab vedotin.
- 24/08/2017 : extension d'indication en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou

métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

- 24/08/2017 : extension d'indication en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PDL1 avec un score positif combiné CPS ≥ 10 (modifiée le 06/07/2018)
- 04/09/2018 : extension d'indication en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne, des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.
- 04/09/2018 : extension d'indication en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.
- 12/12/2018 : extension d'indication en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète.

Au cours du temps, l'accès au traitement a fortement évolué avec la mise en place d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc), entre août 2014 et septembre 2015, puis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché en juillet 2015. En France, la commercialisation du traitement a été relativement longue avec la parution au journal officiel de son inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics seulement le 10 janvier 2017. Entre l'obtention de l'AMM et la parution au journal officiel, l'indication était légèrement différente de l'indication finale.

Si désormais, tous les patients atteints d'un mélanome avancé non opérable ou métastatique peuvent bénéficier du traitement en première intention, avant janvier

2017, les patients avec une mutation du gène BRAF, devaient avoir préalablement reçu un traitement par thérapie ciblée (115).

La dose recommandée en monothérapie et en association est de 200 mg toutes les trois semaines en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. A ce jour (comme pour le nivolumab), le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), ne fait pas mention d'une durée de traitement et préconise de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Chez les patients cliniquement stables présentant une progression initiale de la maladie, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression soit confirmée (116).

Une étude clinique de phase Ib (KEYNOTE-001) a décrit l'efficacité du pembrolizumab en prenant en compte trois dosages différents. Les patients étaient inclus s'ils étaient adultes, présentaient un mélanome avancé ou métastatique confirmé, avec un score ECOG de 0 ou 1, sans antécédents de chimiothérapie dans les quatre semaines précédant la première injection de pembrolizumab et sans antécédents de traitement par anti-PD1.

Les patients ont été répartis aléatoirement dans chacun des groupes thérapeutiques pour recevoir du pembrolizumab à 2 mg/kg toutes les 3 semaines, 10 mg/kg toutes les 3 semaines ou 10 mg/kg toutes les 2 semaines. Ils ont été traités jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou décision du patient ou de l'investigateur.

En fin de suivi, 87% des patients avaient arrêté leur traitement ; 42% en raison d'une progression tumorale, 25% à cause de la survenue d'événements indésirables, 12% suite à la décision d'un professionnel de santé et 5% suite au choix du patient. Le taux estimé de survie globale à cinq ans était de 34% pour l'ensemble des patients et de 41% pour les patients naïfs de traitement. Les médianes de la survie globale respectives étaient de 23,8 mois (IC 95%, 20,2 - 30,4) et de 38,6 mois (IC 95% 27,2- non atteint). Les taux de survie à 5 ans étaient de 21% et 29%. Les médianes de la survie sans progression respectives étaient de 8,3 mois (IC 95%, 5,8 - 11,1) et de 16,9 mois (IC 95% 9,3 - 35,5). Parmi tous les patients, 16% ont obtenu une réponse complète, 25% une réponse partielle et 24% une stabilisation. Le délai médian de réponse était de 2,8 mois et la durée médiane de réponse n'a pas été atteinte. Des

événements indésirables (tous grades) liés au traitement sont survenus chez 86% des patients. Des événements de grade 3-4 sont survenus chez 17% des patients (117).

L'étude Keynote-002 était une étude de phase II randomisée comparant deux doses de pembrolizumab avec un groupe de chimiothérapie. Le choix de la chimiothérapie était laissé à l'investigateur. Sur les 540 patients recrutés, 180 ont reçu du pembrolizumab à une dose de 2 mg/kg, 181 du pembrolizumab à 10 mg/kg, et 179 une chimiothérapie (42 ont été traités avec du paclitaxel + carboplatine, 28 avec du paclitaxel seul, 13 avec de la carboplatine seule, 45 avec de la dacarbazine et 43 avec du temozolomide. À 6 mois de suivi, 34% des patients assignés à 2 mg/kg de pembrolizumab et 38% assignés à 10 mg/kg de pembrolizumab n'avaient pas progressé contre 16% des patients assignés à la chimiothérapie. L'incidence des événements indésirables de grade 3-4 liés au traitement était plus élevée chez les personnes ayant reçu une chimiothérapie (26%) que chez celles ayant reçu du pembrolizumab (11% dans le groupe ayant reçu 2 mg/kg de pembrolizumab et 14% dans le groupe ayant reçu 10 mg/kg). Les effets indésirables de grade 3-4 liés au traitement les plus fréquents étaient la fatigue, l'œdème généralisé et la myalgie (1% chacun) dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg ; l'hypopituitarisme, la colite, la diarrhée, la diminution de l'appétit, l'hyponatrémie et la pneumonie dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg et l'anémie (5%), la fatigue (5%), la neutropénie (4%) et la leucopénie (4%) dans le groupe recevant une chimiothérapie (118).

L'essai clinique de phase 3, multicentrique, randomisée et contrôlée KEYNOTE-006 étudiait l'efficacité et la sécurité d'emploi dans trois groupes thérapeutiques : le pembrolizumab à une dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines (n=279), versus le pembrolizumab à une dose de 10 mg/kg toutes les trois semaines (n=277) versus l'ipilimumab à une dose de 3 mg/kg toutes les trois semaines pour une durée de quatre cures (n=278). Les résultats de l'étude, avec cinq ans de recul, sont décrits ci-dessous. La médiane de la survie sans progression était de 8,4 mois (IC 95% 6,6 - 11,3) dans les groupes pembrolizumab combinés contre 3,4 mois (2,9 – 4,2) dans le groupe ipilimumab (HR 0,57, IC 95% 0,48 – 0,67, p<0,0001). Des événements indésirables de grade 3-4 liés au traitement sont survenus chez 17% des patients des deux groupes pembrolizumab combinés et chez 20% des patients du groupe ipilimumab. Les

événements les plus fréquents étaient la colite (2% vs 6%), la diarrhée (2% vs 3%) et la fatigue (<1% vs 1%) (119)

Les immunothérapies – conclusion

L'immunothérapie anti-CTLA4 en monothérapie a perdu sa place en première intention de traitement au profit des immunothérapies anti-PD1. Les immunothérapies anti-PD1 sont à ce jour indiquées dès la première intention pour les mélanomes avancés quel que soit le statut mutationnel BRAF.

La question de la séquence thérapeutique optimale notamment pour les patients dont la tumeur porte une mutation BRAF est d'actualité.

Les réactions indésirables survenant avec les immunothérapies sont différentes de celles survenant sous chimiothérapie et généralement en lien de leur mode d'action. Il s'agit d'effets liés à la réponse immunitaire et peuvent affecter différents organes tels que le système nerveux, les yeux, la peau, le système respiratoire, le foie, le système endocrinien et le système gastro-intestinal.

Il semble également que les associations de thérapies ciblées certes, plus efficaces que les monothérapies, soient également associées à une toxicité plus importante.

Se pose donc la question de la stratégie thérapeutique optimale, qui, au vu de toutes ces informations, semble étroitement corrélée avec le type de tumeur et l'état du patient.

1.3.3. Recommandations actuelles de prise en charge thérapeutique en France

Depuis 2011, avec l'AMM de l'ipilimumab et la commercialisation des différentes thérapies ciblées (BRAF inhibiteurs et MEK inhibiteurs) et des immunothérapies anti-PD1 d'autre part, le paysage thérapeutique du mélanome métastatique et les stratégies à proposer aux malades a été ont été modifié (Figure 10).

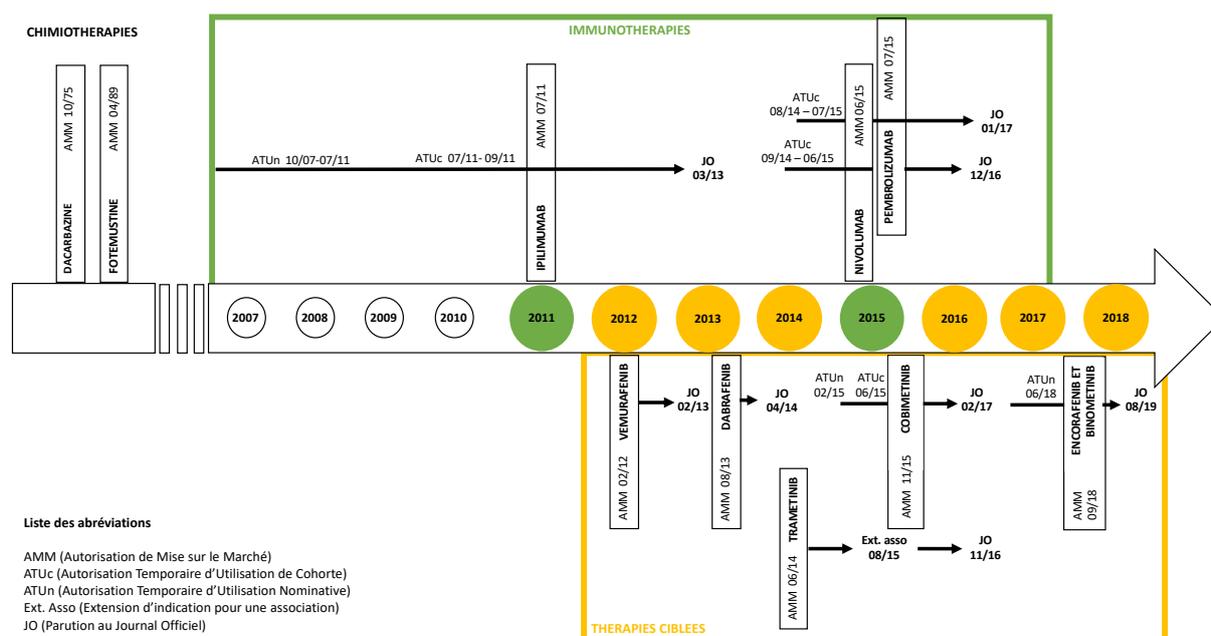


Figure 10. Historique réglementaire des traitements indiqués dans la prise en charge du mélanome métastatique en France

Jusqu'en 2012, la chirurgie était le traitement de référence pour les stades localisés et jusqu'au stade III, à l'exclusion des cancers non opérables traités comme des stades IV. Pour les stades avancés (stade III non opérable et stade IV), tous les types de traitements parmi la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et l'immunothérapie pouvaient être utilisé (Tableau 7).

Tableau 7. Les stratégies thérapeutiques en fonction du stade du mélanome (28)

	Chirurgie	Radiothérapie	Chimiothérapie	Immunothérapie
Stade 1	☒			
Stade 2	☒			☐
Stade 3*	☒	☐		☐
Stade 4	☐	☐	☐	☐

☒ traitement de référence systématique (sauf contre-indication)

☐ traitement pouvant être discuté selon les situations

* le stade 3 non opérable est traité comme un stade 4

En 2013, la Société Française de Dermatologie (SFD) et l'Institut National du Cancer (Inca) avaient publié les recommandations de prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique.

Depuis, plusieurs molécules (immunothérapies et thérapies ciblées) ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en monothérapie ou en association dans l'indication « mélanome métastatique non résecable ». Pour cette raison, les recommandations de prises en charge du mélanome avancé ont été actualisées en 2017, pour proposer des algorithmes de décision thérapeutique prenant en compte l'évolution rapide des connaissances et la mise sur le marché des nouveaux traitements (51).

L'objectif de ces recommandations, de bonnes pratiques et des algorithmes de décision, était de faciliter l'accès aux stratégies thérapeutiques les plus pertinentes pour tous les malades atteints de mélanome métastatique. Ceci devrait permettre d'obtenir une rémission ou, a minima, de prolonger le plus longtemps possible la survie des patients en maintenant leur qualité de vie.

Dans le cadre du plan cancer, en France, chaque cas doit être systématiquement discuté lors de réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) afin d'élaborer un plan de soin personnalisé pour chaque patient. Les RCP réunissent des professionnels de santé de différentes disciplines pour proposer aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état actuel des connaissances. Dans la prise en charge initiale d'un patient atteint de cancer ces réunions sont garantes de la qualité de la prise en charge ultérieure (51).

Les options thérapeutiques sont définies en fonction de la localisation, du stade et de l'histologie du cancer ainsi que de l'état général du patient. Compte tenu de la complexité des modes d'actions des nouveaux traitements, pour choisir le traitement ou la séquence de traitement appropriée certains examens sont nécessaires et systématiques.

Chez les patients atteints d'un mélanome métastatique, l'un des principaux critères définissant la stratégie de prise en charge thérapeutique est la présence d'une mutation BRAF V600 (présente chez environ la moitié des patients). Ainsi, la

réalisation d'un génotypage à la recherche de la mutation BRAF V600 est systématique puisque les thérapies ciblées sont principalement destinées aux patients dont la tumeur porte une mutation activatrice de BRAF en position V600 (51). Ces marqueurs peuvent être prédictifs de la réponse tumorale aux thérapies ciblées et permettent donc de choisir le traitement adapté aux cas de chaque patient.

En l'absence de métastases cérébrales chez les patients mutés BRAF, le traitement de référence en première intention pour le stade avancé non opérable ou métastatique est une association de thérapie ciblée (anti-BRAF + anti-MEK). En cas d'échec du traitement, le traitement de référence en deuxième ligne est d'utiliser un anti-PD1 et en troisième ligne, selon l'état clinique du patient, l'anti-CTLA4, ou une chimiothérapie et/ou des soins de support.

Pour les patients non mutés, le traitement de référence est l'immunothérapie anti-PD1 en première intention. En cas de réponse clinique complète à 6 mois, l'arrêt du traitement peut être envisagé. En cas d'échec du traitement, le traitement de référence en deuxième intention est l'anti-CTLA4. Enfin en troisième intention, selon l'état clinique du patient, le traitement de référence est une chimiothérapie et/ou des soins de support (Figure 11) (51).

Chez les patients présentant des métastases cérébrales, les recommandations de prise en charge diffèrent. C'est-à-dire qu'en cas de métastase(s) cérébrale(s) unique ou peu nombreuses, un traitement local par chirurgie ou stéréotaxie peut précéder un traitement systémique. En cas de métastases multiples, un traitement systémique est proposé (Figure 12) (51).

ARBRE DE DÉCISION 1. TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DE 1^{RE} LIGNE, DE 2^E LIGNE ET DE 3^E LIGNE DES MÉLANOMES CUTANÉS MÉTASTATIQUES NON RÉSECABLES (STADE III INOPÉRABLE ET STADE IV) HORS MÉTASTASE CÉRÉBRALE

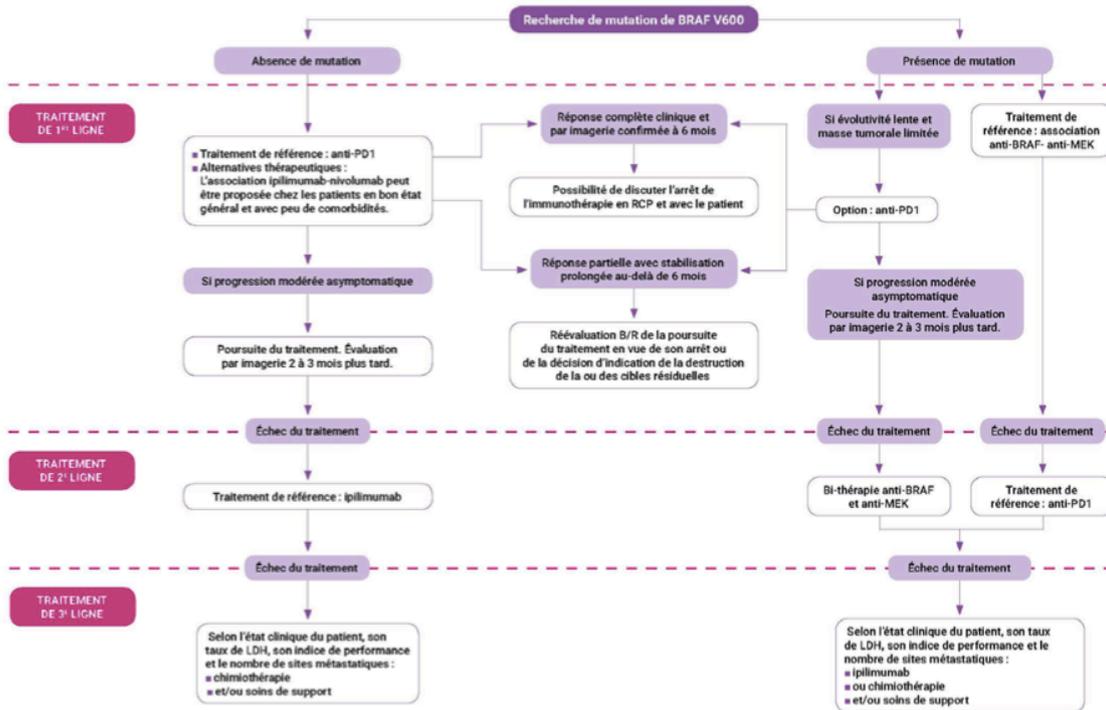


Figure 11. Arbre de décision – traitements systémiques de 1^{ère} ligne, 2^{ème} ligne, 3^{ème} ligne de mélanomes cutanés métastatiques non résecables (stades III inopérables et stades IV) – différents cas de figures en l’absence de métastases cérébrales (51).

ARBRE DE DÉCISION 2. TRAITEMENTS DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES DES MÉLANOMES CUTANÉS MÉTASTATIQUES NON RÉSECABLES (STADE III INOPÉRABLE ET STADE IV)

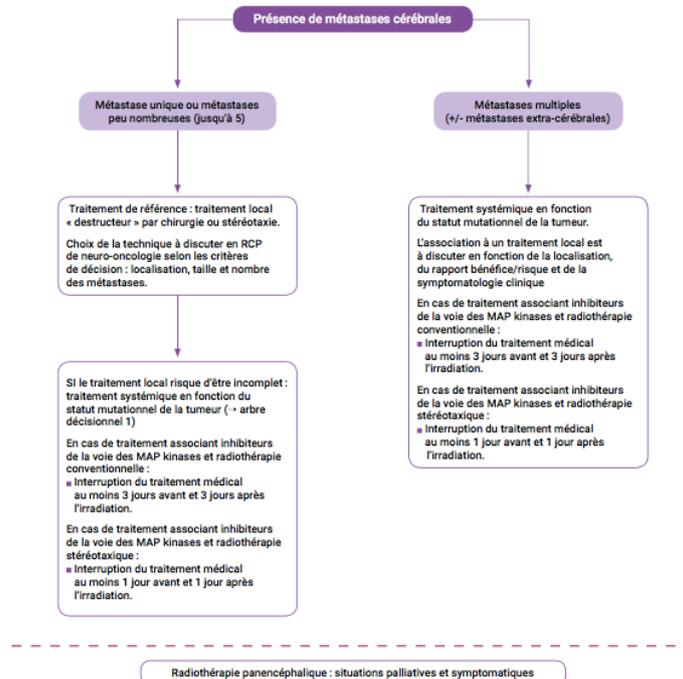


Figure 12. Arbre de décision – traitements des métastases cérébrales des mélanomes cutanés métastatiques non résecables (stades III inopérables et stades IV) (51).

Le tableau suivant résume le positionnement recommandé de chaque catégorie de traitements du mélanome avancé par ligne de traitement (120).

Tableau 8. Traitements recommandés en 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} ligne du mélanome IIIc et IV

	Tumeur BRAF V600 sauvage	Tumeur BRAF V600 muté
1 ^{re} ligne de traitement	Traitement systémique hors métastase cérébrale	
	Un anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) est recommandé [NP A]. L'association nivolumab-ipilimumab peut être proposée aux patients en bon état général, sans comorbidités notables [Avis d'experts].	Une association anti-BRAF/anti-MEK (vemurafenib/cobimetinib OU dabrafenib/trametinib) est recommandée [NP A]. En cas de maladie d'évolution lente et de masse tumorale limitée, un anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) peut-être proposé [Avis d'experts].
	En cas de métastase cérébrale unique ou peu nombreuses (< 5)	
	Un traitement local « destructeur » (chirurgie ou stéréotaxie) est à privilégier	
	<i>Si le traitement local est incomplet :</i> Ajout d'un anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) à privilégier [NP D].	<i>Si le traitement local est incomplet :</i> Ajout d'une bithérapie ciblée (association anti-BRAF/anti-MEK) à privilégier [NP B2].
2 ^e ligne de traitement	En cas de métastases cérébrales multiples (+/- métastases extra-cérébrales)	
	Un anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) est à privilégier [NP D].	Une association anti-BRAF/anti-MEK (vemurafenib/cobimetinib ou dabrafenib/trametinib) est à privilégier [NP B2].
	Traitement systémique hors métastase cérébrale	
	L' ipilimumab (anti-CTLA-4) est recommandé [NP B2].	Un anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) est recommandé aux posologies de l'AMM [NP C]. Si le traitement de 1 ^{re} ligne était un anti-PD-1, une combinaison anti-BRAF/anti-MEK sera proposée.
	En cas de métastase cérébrale unique ou multiples	
Situations palliatives et/ou symptomatiques : prise en soins globale : soins palliatifs, radiothérapie pan-encéphalique à discuter.		
3 ^e ligne de traitement	En fonction de l'état clinique du malade, de son taux de LDH, de son indice de performance et du nombre de sites métastatiques :	
	La chimiothérapie ou des soins de support peuvent être proposés [avis d'experts].	L' ipilimumab , une chimiothérapie et/ou des soins de support sont à discuter [Avis d'experts].

2. LE RECUEIL DE DONNEES EN VIE REELLE

Dans ce document, le terme données de vie réelle désignera les données issues de la pratique courante.

L'immunothérapie spécifique a constitué une innovation thérapeutique dans plusieurs champs de l'oncologie et a eu un fort impact sur la stratégie thérapeutique dans plusieurs types de cancers.

En effet, l'arrivée des inhibiteurs de points de contrôle a été suivie par une réévaluation complète de la stratégie thérapeutique du mélanome de stades III non résecable et de stade IV avec un transfert des anciennes pratiques vers des thérapies innovantes.

L'Inca avait recensé entre 2013 et 2014 une augmentation de +137% du nombre de patients traités par ipilimumab. A partir de 2014, le nombre de patients traités par ipilimumab diminuait. Ce phénomène était probablement expliqué par la mise à disposition des traitements anti-PD1 également indiqués dans la prise en charge du mélanome avancé (non résecable ou métastatique). En effet, à partir de 2014, une hausse importante du nombre de patients traités par nivolumab était observable. Les patients traités par immunothérapies étaient à cette période essentiellement atteints de cancers de la peau.

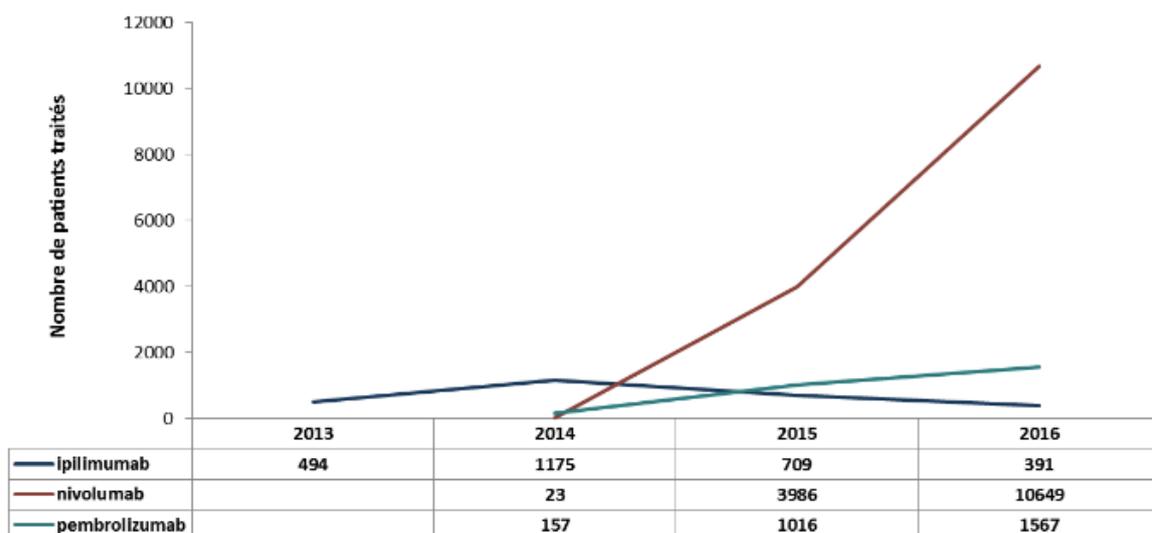


Figure 13. Évolution du nombre de patients traités par ipilimumab, nivolumab et pembrolizumab entre 2013 et 2016

Depuis la commercialisation de la première immunothérapie en 2011 indiquée dans la prise en charge du mélanome avancé, il y a eu une forte croissance du nombre d'indications octroyées pour les deux immunothérapies anti-PD1 pour des localisations tumorales variées. Pour rappel, le nivolumab et le pembrolizumab ont été indiqué en France dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, le carcinome urothélial, le lymphome de Hodgkin classique et le carcinome épidermoïde de la tête et du cou. Ces immunothérapies ont également obtenu une indication pour un stade plus précoce dans le traitement du mélanome induisant une augmentation importante du nombre de patients traités en France au cours des dernières années.

Si le développement clinique des immunothérapies spécifiques a montré une croissance exponentielle au cours des dernières années, il se poursuit encore à l'heure actuelle. Au total plus de 1 500 essais cliniques évaluant l'efficacité d'immunothérapies spécifiques étaient en cours en juillet 2017 dans différentes indications thérapeutiques. A cela s'ajoute tous les essais cliniques portant sur d'autres produits, tels que : des anti-PD1, anti-PDL1, anti-CTLA4 et des cellules CAR-T avec de nombreuses cibles différentes à l'essai (120).

Ainsi, en considérant :

- Le nombre de patients actuellement exposé à ces traitements et la taille de la population cible à venir compte tenu des nombreuses indications en essai,
- Les modalités de sélection des patients dans les essais cliniques,
- Le manque de recul sur ces nouveaux traitements dans la pratique courante avec des dates de commercialisations relativement récentes,
- Et l'impact financier des innovations thérapeutiques sur les dépenses de l'Assurance Maladie,

Une investigation à plus large échelle sur les patients traités en pratique courante semble nécessaire.

L'objectif de ce type d'étude est d'apporter un éclairage sur la population réellement exposée aux traitements, les modalités d'utilisation, et la transposabilité des résultats des essais en termes d'efficacité et de sécurité d'emploi.

En prenant en compte la place des immunothérapies anti-PD1 dans la stratégie thérapeutique, c'est à dire, dès la première ligne de traitement quel que soit le statut mutationnel BRAF de la tumeur et la possibilité de survie à long terme des patients traités ; en 2016, la HAS avait recommandé un suivi de ces traitements suite à l'obtention d'AMM.

Elle préconisait, un suivi précis et exhaustif de type registre des patients traités par un inhibiteur de PD-1, pour enquêter sur les modalités d'usage de ces médicaments et le devenir des patients traités (progression tumorale, survie et identification des facteurs prédictifs de réponse).

Cette demande avait pour objectif de permettre une réévaluation de chaque traitement à court terme, prenant compte de l'évolution des stratégies thérapeutiques et les données d'efficacité à venir. Elle avait aussi pour objectif de permettre de positionner les différents traitements les uns par rapport aux autres dans la stratégie thérapeutique en fonction de l'efficience de l'ensemble des traitements disponibles dans le mélanome avancé.

De la même manière, pour définir la séquence de traitement optimale à proposer aux patients, il était préconisé de mettre en place des études permettant de définir les critères d'arrêt de ces traitements pour inefficacité ainsi que la durée optimale de traitement et les modalités d'arrêt après rémission ou guérison (121).

L'année 2011 a été un tournant dans la prise en charge thérapeutique du mélanome avancé qui a été considérablement modifiée avec la commercialisation de l'ipilimumab (première immunothérapie). Depuis, sa prise en charge a évolué régulièrement avec la commercialisation des thérapies ciblées (BRAF inhibiteurs et MEK inhibiteurs) d'une part et des immunothérapies anti-PD1 d'autre part. Aussi, depuis 2011, différentes études ont déjà été menées. Certaines études ciblaient la pathologie et d'autres l'utilisation de traitements. Les objectifs pouvaient être la description des caractéristiques des patients, des prises en charge, de la sécurité d'emploi des traitements, la recherche de facteurs prédictifs d'une réponse tumorale, ou encore l'estimation de la survie globale, de la consommation de soins et/ou des coûts associés.

Des études portant sur l'épidémiologie de la maladie et en particulier son évolution au cours du temps ont été réalisées. La première présente l'évolution de l'incidence et de la mortalité en France sur une période de 20 ans entre 1988 et 2009 en Seine-Maritime. Les résultats présentés étaient une augmentation de l'incidence annuelle de 8,6 à 21,2/100,000 habitants (+147%, $P < 0.0001$) et de la mortalité annuelle de 1,3 à 2,8/100,000 habitants (+115%, $P = 0.0003$). L'incidence du mélanome invasif a augmenté de +110% et celle du mélanome local (in situ) de +456%. Avec un ralentissement en fin de période d'étude, l'incidence et le taux de mortalité du mélanome invasif ont peu augmenté entre 1999 et 2009 dans la région de Seine-Maritime alors que l'incidence du mélanome in situ continuait d'augmenter fortement (122). Une autre étude, réalisée sur le Système National des Données de Santé entre 2010 et 2017, a inclus près de 11 000 patients français recevant un traitement systémique pour un mélanome métastatique. L'étude a montré qu'au cours de la période, le nombre de nouveaux patients recevant un traitement systémique a doublé (123).

A propos des traitements utilisés et des séquences de traitements adoptées pour les patients atteints d'un mélanome avancé. Il semblerait que les chimiothérapies cytotoxiques aient été progressivement remplacées par les thérapies ciblées et les immunothérapies selon une étude montrant l'évolution des prises en charge au cours du temps (123). Une des premières études qui a été mise en place après 2011 est l'étude AMEL qui avait pour objectif d'étudier la séquence thérapeutique et la survie globale en vie réelle des patients atteints d'un mélanome non opérable ou métastatique. Entre janvier 2012 et octobre 2012, 264 patients issus de 33 centres français ont été inclus dans l'étude. Les conclusions de l'étude étaient une différence du choix de traitement de première intention en fonction du statut mutationnel BRAF de la tumeur. Environ 75% des patients avec un mélanome présentant une mutation BRAF recevaient un BRAF inhibiteur en première intention alors que près de 80% des patients présentant un mélanome non muté recevaient une chimiothérapie conventionnelle. Pour la suite de la séquence de traitement, le choix des traitements utilisés dépendait à la fois du statut mutationnel de la tumeur, du traitement précédemment reçu, de la vitesse de progression de la tumeur et de l'accessibilité à une immunothérapie (124).

Ces changements dans les stratégies thérapeutiques à proposer aux malades ont eu des répercussions importantes sur la survie des patients. Aussi dès 2012, l'étude AMEL (précédemment citée) rapportait que la survie était très dépendante du statut mutationnel et des traitements reçus. Aussi, la globale était estimée à 16 mois (IC 95% 14 - 18) soit 4 mois de plus que dans une étude similaire menée en 2007. Elle était plus importante dans le groupe de patients dont le mélanome présentait une mutation BRAF. Enfin, la séquence de traitement avec BRAF inhibiteur puis ipilimumab était associée à une survie nettement plus importante de 28 mois (124). L'étude du SNDS entre 2007 et 2017 rapportait que les patients ayant commencé un traitement de première ligne depuis juin 2015 avaient gagné 46% de survie globale par rapport à ceux qui ont commencé un traitement avant 2012. La survie globale à 24 mois était passée de 21% à 44% (123). Une étude monocentrique réalisée à Lyon avait pour objectif d'étudier l'influence de l'âge sur la survie (globale ou sans progression) et la survenue d'événements indésirables chez les patients traités par immunothérapie. Au total, 92 patients ont été inclus entre 2007 et 2016. En conclusion, les patients âgés (>65 ans) n'avaient pas déclaré plus d'événements indésirables que les patients plus jeunes. Concernant la survie globale et la survie sans progression, les résultats étaient meilleurs chez les patients âgés et l'écart était plus important encore chez les patients traités par anti-PD1 (125).

Une autre étude, réalisée sur la cohorte de patients Melbase, a également mis en évidence, à partir des données de 955 patients recueillies dans 26 hôpitaux partenaires, une amélioration de la survie globale des patients depuis l'arrivée des nouveaux traitements avec une moyenne de survie de 23,6 mois (IC 95% 21,2 – 26,6). Toutefois cette augmentation de la survie était associée à une augmentation des coûts de prise en charge dont 80% était imputable aux traitements (126). En 2004, les coûts hospitaliers annuels pour les soins du mélanome avaient été estimés à 59 millions d'euros. Près de la moitié de ces coûts étaient imputables à des séjours avec un code CIM de cancer métastatique. Les principaux postes de dépense étaient la chirurgie (38% des coûts hospitaliers), les évaluations de suivi (20%) et la chimiothérapie (17%). Pour cette évaluation, il était conclu que l'impact du mélanome sur les dépenses hospitalières était modeste (127). Une autre étude évaluant les coûts d'hospitalisation du mélanome métastatique en France de 2011 à 2013 à partir des séjours hospitaliers de plus de 10 000 patients a estimé que les coûts annuels d'hospitalisation par habitant

étaient de 5046 € en phase de pré-progression et de 19 006 € en phase de post-progression. Les hospitalisations attribuées à la gestion d'événements indésirables observées chez 27% des patients avaient un coût par habitant de 3762 € en phase de pré-progression et de 5523 € en phase de post-progression (128).

Concernant la sécurité d'emploi des nouveaux traitements indiqués dans le mélanome, différentes études ont été menées. Une étude de la survenue d'événements indésirables dermatologiques chez des patients français traités par immunothérapie anti-PD1 a montré que la fréquence de survenue de ce type d'effet était d'environ 21% (39 patients / 189). Les événements dermatologiques les plus fréquents étaient les éruptions cutanées qui semblaient être associée à une meilleure survie globale (en comparaison aux patients ne présentant pas d'événements indésirables) (129). Sur la base de données de déclaration spontanée d'événements indésirables de l'OMS (vigibase), il a été estimé que les inhibiteurs de checkpoints étaient associés à un nombre plus élevé de déclarations de myocardites, de maladies péricardiques et de vascularites. Les vascularites étaient particulièrement déclarées chez les patients atteints d'un mélanome ayant été traités par inhibiteurs de checkpoints (130). Des effets dermatologiques ont été reportés chez environ 40% patients traités par anti-PD1 (131). Il a également été estimé que les traitements anti-PD1 pouvaient induire des diabètes de type 1 et 2 mais aussi augmenter les niveaux de protéine C réactive (CRP) sans impact sur le niveau de glucose sanguin (132).

En parallèle aux résultats publiés par chacune de ces études, ce travail de doctorat avait pour objectif d'étudier l'évolution de chacun de ces items : incidence, prise en charge thérapeutique, survie, consommation de soins et coûts associés et profils de sécurité. L'objectif était de permettre la description de leur évolution au cours du temps. Le point de départ était l'année 2008, soit à une période où seules les chimiothérapies cytotoxiques étaient utilisées, et d'étudier l'évolution sur 10 ans en fonction des différentes dates de commercialisation des médicaments du mélanome. Par la suite, il s'agissait d'estimer quelques-uns de ces paramètres en vie réelle, sur la période la plus récente possible pour l'une des immunothérapies du mélanome, le pembrolizumab.

OBJECTIFS DU TRAVAIL DE RECHERCHE

Avec la commercialisation de nombreuses innovations et dans un contexte où peu de traitements étaient disponibles et efficaces avant cela, la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un mélanome avancé non opérable ou métastatique a été complètement bouleversée ces dernières années. Dès lors, les connaissances épidémiologiques précédant l'arrivée de ces nouveaux traitements n'étaient plus d'actualité. L'objectif de ce travail était d'apporter des informations recueillies dans la pratique courante pour compléter les données des essais cliniques.

L'environnement était celui d'une amélioration de l'accessibilité aux données pour favoriser la recherche en santé et dans lequel l'émergence de nouveaux traitements spécifiques avaient fait de l'oncologie un domaine de médecine de précision. Dans ce cadre, l'objectif méthodologique était d'investiguer sur les sources de données utilisables pour mener des études épidémiologiques et pharmaco-épidémiologiques en oncologie. Pour cela, nous avons choisi de prendre l'exemple du mélanome et de l'un de ses nouveaux traitements, le pembrolizumab.

Ainsi, un travail préliminaire a été de faire un état des lieux des sources de données disponibles et fiables dans le domaine de l'oncologie avec pour chacune d'entre-elles leurs avantages et limites afin de déterminer les sources adaptées à chaque question de recherche.

Par la suite, des études visant à décrire : l'épidémiologie de la maladie en termes d'incidence et de mortalité, les populations malades ou traitées, les prises en charge thérapeutiques, l'utilisation des traitements, la sécurité d'emploi, voire la consommation de soins et les coûts associés ont été mises en place en utilisant différentes sources d'information.

La finalité clinique de ce travail était la description de l'évolution des prises en charges thérapeutiques du mélanome et l'évaluation pharmaco-épidémiologique de l'un des nouveaux traitements pour préciser la place des anti-PD1 dans la prise en charge du mélanome métastatique.

La première partie de ce travail consistait à identifier l'évolution des paramètres épidémiologiques au cours du temps, avant, pendant et après l'arrivée de ces nouvelles thérapies. C'est-à-dire, quelle a été l'évolution des taux d'incidence et de mortalité du mélanome métastatique en France au cours des dix dernières années ? La littérature indiquait dans le monde, mais aussi en France, que l'incidence du mélanome métastatique avait fortement augmenté depuis plus de cinquante ans mais qu'il semblait, récemment, y avoir un ralentissement. L'hypothèse était que le mode de remboursement des nouveaux traitements (en particulier ceux de la liste en sus du GHS) considérés comme coûteux par l'opinion publique induisait un codage de l'indication de traitement plus systématique qu'auparavant. Une analyse a été menée sur le Système National des Données de Santé (SNDS).

Une autre des questions était la survenue des effets indésirables. Étaient-ils plus ou moins fréquents et de quels types ? C'est-à-dire, y avait-il eu, avec l'arrivée de ces nouveaux traitements, un décalage vers des événements indésirables spécifiques au lieu des effets généraux classiques survenant sous chimiothérapies conventionnelles. Pour cela, une étude de pharmacovigilance a été menée sur la base de données en open access de la Food and Drug Administration (FAERS).

Face aux limites propres aux essais cliniques, qui sont principalement inhérentes au ciblage de la population et à la durée des études avant commercialisation des médicaments, les questions qui se posaient étaient :

- Quelle était précisément la population traitée en pratique courante par ces nouveaux traitements ? C'est-à-dire, quelle est la représentativité de la population intégrée dans les essais cliniques ? Est-ce que ce sont les mêmes patients qui sont traités dans la pratique courante en termes d'âge, de comorbidités, de gravité de la pathologie, etc ... ?
- Quelles sont les données de réponse tumorale et de survie ? Ce qui revient à estimer la transposabilité des résultats obtenus dans la pratique courante. Peut-on s'attendre à des résultats similaires ou existe-t-il des disparités ? Et en particulier, pour ces traitements spécifiques qui tendent à nous entraîner vers une médecine personnalisée, existe-t-il des disparités en fonction de l'âge, de

l'état d'avancement de la pathologie, ou de certains facteurs cliniques tels que des mutations génétiques ou autre ?

La seconde partie de ce travail était plus spécifique et concernait le pembrolizumab, une immunothérapie anti-PD1 récemment indiquée dans le traitement du mélanome. Une première analyse sur une base de données clinico-biologique permettait de décrire la population traitée dans la pratique courante, les modalités d'utilisation ainsi que la réponse au traitement et la survie des patients. De manière complémentaire, une seconde étude, basée sur le Système National des Données de Santé, permettait d'obtenir des informations au niveau national concernant la population traitée, les schémas de traitement et investiguer sur d'éventuelles disparités géographiques.

Ce projet s'inscrivait pleinement dans le contexte des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) au sujet : (i) de l'immunothérapie anti-PD1 datant de Mai 2016 qui mentionnent que, dans le cas des patients avec une mutation B-RAF, la séquence optimale des traitements (thérapies ciblées et immunothérapie) n'est pas connue à ce jour ; et (ii) du pembrolizumab pour lequel les données d'utilisation et d'efficacité en situation réelle de soins étaient considérées comme insuffisantes.

PARTIE EXPERIMENTALE

Pour pouvoir procéder à une évaluation de l'évolution des pratiques de prises en charge des patients atteints d'un mélanome avancé dans la pratique courante, la première partie de ce travail a consisté à dresser un panorama des « secondary data collection » existantes en France et utilisables en oncologie permettant d'investiguer sur les différentes questions sous-jacentes aux études post-commercialisation des médicaments.

1. ETAT DES LIEUX DES SOURCES DE DONNÉES DISPONIBLES

1.1. Quelles sources de données sont disponibles en France pour mener des évaluations post-commercialisation des nouveaux traitements en oncologie ?

1.1.1. Contexte

En France, il existe une multitude de sources d'information riches et variées contenant des données de santé. Récemment, en France mais aussi en Europe, il y a eu de nombreux changements concernant leur encadrement juridique et leur gouvernance, les conditions d'accès, les modalités d'appariement, les règles concernant le recueil de données et la protection des données personnelles, etc ...

La loi de modernisation de notre système de santé promulguée en 2016 a réformé le dispositif d'accès aux données de santé médico-administratives et a créé le Système National des Données de Santé. Les objectifs étaient d'ouvrir à tous l'accès aux données ne présentant pas de risque de ré-identification et, parallèlement, de limiter l'accès aux données indirectement nominatives (présentant un risque de ré-identification) aux projets d'intérêt public. En 2017, le SNDS a été mis en place par l'article 193 de la loi de modernisation du système de santé, regroupant ainsi les principales bases de données médico-administratives nationales du pays, c'est à dire, le Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès (CépiDc), les données de la Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA) et les données de remboursement issues de certaines complémentaires santé. En mai 2018, a eu lieu la mise en place de l'application du règlement européen sur la protection des données

personnelles (RGPD) dans l'objectif de renforcer les droits des personnes. Enfin, en 2019, la plateforme Health Data Hub (HDH) a été lancée en France, suite aux recommandations du rapport Villani sur l'intelligence artificielle. Le principe fondateur était le suivant : mettre à disposition du plus grand nombre les données de santé financées par la solidarité nationale dans le respect de l'éthique et des droits fondamentaux des citoyens (rapport de préfiguration du HDH).

1.1.2. Objectif

L'objectif de ce travail était d'identifier les sources de données disponibles en France permettant de mener des évaluations post-commercialisation des innovations thérapeutiques en oncologie. Et puisque de nombreux acteurs interviennent dans la prise en charge du/des cancer(s), il était nécessaire de d'identifier des sources de données sur l'ensemble du parcours de soin (milieu hospitalier et ambulatoire).

1.1.3. Méthode

Après la lecture du rapport « Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé : L'exemple du médicament » rédigé par Bernard Bégaud, Dominique Polton, Franck Von Lennep à la demande de la ministre, la question était : qu'existe-t-il d'utilisable dans le domaine de l'oncologie ?

Les étapes qui ont conduit à la rédaction et la structuration de cet article étaient les suivantes : définir les différents types de sources de données, savoir si ces bases existaient en France, et enfin si elles pouvaient être utilisées en oncologie et si oui pour répondre à quels objectifs. Pour chacune des bases identifiées, une description standardisée a été appliquée avec une définition générale, les informations contenues, les modalités d'accès aux données, les avantages et limites et quelques exemples d'études déjà réalisées et publiées. Par la suite, les informations ont été synthétisées sous forme de tableau et de figure pour résumer les principales informations nécessaires avant la conception d'un projet épidémiologique : taille de l'échantillon, représentativité, période couverte, monitoring, données contenues, standardisation des données et conditions d'accès.

1.1.4. Résultats et discussion

En France, il existe de nombreuses sources de données de santé parmi les principaux types que sont les bases de données médico-administratives, les données issues des dossiers médicaux et des recueils ad-hoc. Les bases de données médico-administratives qui commencent à être bien connues aujourd'hui, semble l'un des piliers de la recherche en pharmaco-épidémiologie en France. Leurs principaux avantages résident dans l'exhaustivité des bases, la standardisation des données et le chaînage entre les données ambulatoires et hospitalières permettant une vue d'ensemble. Ces bases ont le principal désavantage de manquer de données cliniques, qui sont aujourd'hui de plus en plus importantes puisque nous nous dirigeons vers de la médecine personnalisée.

Certaines bases de données spécifiques sont mises en place à des niveaux locaux ou régionaux permettant de recueillir des informations médicales précises parmi l'état du patient, la présence de mutations, les résultats des examens cliniques et radiologiques, etc... Ces informations capitales peuvent rendre les bases de données clinico-biologiques et les registres indispensables pour certains objectifs d'études et complémentaires aux données des bases de données médico-administratives.

D'autres bases de données s'annoncent prometteuses en termes de contenu mais ne sont pas encore suffisamment développées pour permettre une utilisation optimale pour la recherche en santé : c'est le cas des entrepôts de données. Dès lors que les données seront structurées et standardisées voire chaînables entre établissements, à la vue des données contenues, leur utilisation devrait être accrue.

Il semble donc que pour répondre à tous les axes des évaluations post commercialisation des médicaments, les différentes sources de données soient complémentaires. En ce sens, dans le cadre du Health Data Hub, le chaînage entre sources de données est en cours de développement et des initiatives sont déjà imaginées en oncologie notamment. L'Inca anticipe de lier les données des registres des cancers aux données médico-administratives nationales du SNDS.

Article publié dans *Fundamental & Clinical Pharmacology*

1.1.5. Résumé

Compte tenu de leur mise sur le marché récente et de leur coût, l'évaluation post-commercialisation des nouveaux médicaments anticancéreux est d'actualité.

Il est nécessaire d'identifier et de caractériser les bases de données disponibles et potentiellement utiles pour l'évaluation post-commercialisation de ces médicaments.

Une revue de la littérature a été réalisée afin d'identifier les bases de données disponibles et accessibles pour l'évaluation post-commercialisation des médicaments en situation réelle de soin. Les bases de données identifiées ont été classées en bases de données médico-administratives, bases de données issues des dossiers médicaux et bases de données résultant de collections ad hoc. En prenant comme exemple les bases de données disponibles en France, chaque type a été décrit ainsi que ses points forts et ses limites pour une utilisation potentielle dans le domaine de l'oncologie.

Le chaînage de bases de données médico-administratives couvre la quasi-totalité de la population et est déjà utilisé pour évaluer les médicaments anticancéreux.

De grandes bases de données issues des dossiers médicaux ne sont pas encore complètement disponibles pour mener des analyses épidémiologiques, mais des efforts sont actuellement déployés pour donner accès aux entrepôts de données des hôpitaux à des fins de recherche.

Enfin, des bases de données résultant de collecte ad hoc sont également disponibles pour certaines localisations de cancer et permettent d'obtenir des données cliniques et biologiques de grande valeur.

Il existe de nombreuses bases de données riches en informations, mais individuellement, aucune ne suffit pour répondre à toutes les questions des autorités sanitaires, des professionnels de la santé et des patients. Afin d'obtenir une vue d'ensemble complète de l'utilisation de ces médicaments, de l'évolution clinique des patients et des coûts de prise en charge thérapeutique, il semble nécessaire de mieux interconnecter les bases de données disponibles.



REVIEW
ARTICLE

doi: 10.1111/fcp.12592

Overview of French databases available for studying anticancer drugs in real-life setting

Emilie Casarotto^{a,b} , Pernelle Noize^{a,c*}, Amandine Gouverneur^{a,c},
Driss Berdai^c, Bernard Bégaud^a, Laurie Levy-Bachelot^b,
Mathieu Molimard^{a,c}

^aUniv. Bordeaux, INSERM, BPH, U1219, Bordeaux, F-33000, France

^bMSD France, Puteaux, F-92800, France

^cService de Pharmacologie médicale, Pôle de Santé Publique, CHU de Bordeaux, Bordeaux, F-33000, France

Keywords

antineoplastic agents,
database,
post-marketing,
product surveillance

Received 23 March 2020;
revised 15 June 2020;
accepted 27 July 2020

*Correspondence and reprint:
pernelle.noize@u-bordeaux.fr

ABSTRACT

Considering their novelty and cost, post-marketing evaluation is highly relevant for new anticancer drugs. Identify and characterize available and potentially useful databases for post-marketing evaluation of these specific drugs is necessary. A review was conducted to identify available and accessible databases to study the post-marketing evaluation of drugs in real-life care setting. Databases identified have been classified into medico-administrative databases, medical record databases, and databases resulting from ad hoc collections. Taking as examples databases available in France, each type was described as well as its strengths and limits for a potential use in the oncology field. Record linkage of medico-administrative databases could cover almost the whole population and is now used to evaluate anticancer drugs (*e.g.*, *Système National des Données de Santé*). Large medical record databases are still lacking, but efforts are currently made to give access to hospital data warehouses for research purposes. Finally, databases resulting from ad hoc collections are also available for some cancer localizations and allow to obtain highly valuable clinical and biological data. A range of important and valuable databases exist but, individually, none is enough to answer to all questions from health authorities, healthcare professionals, and patients. In order to obtain a complete overview on utilization, associated health outcomes and costs of these drugs, it seems necessary to better interlink available databases.

INTRODUCTION

Cancer is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, according to the World Health Organization (WHO), with at least 18.1 million new cases and 9.6 million related deaths in 2018 [1]. Treatment of many cancers has been deeply modified over the last years through the development of novel agents, in particular targeted therapies and immunotherapies.

For drugs recently approved, evidence about efficacy and safety is limited to the findings of clinical trials

whose generalizability to common practice is questionable due to specific interventions applied to highly selected patients [2]. Post-marketing evaluation of drugs is essential to enlighten public health and medico-economic decisions. Observational studies cover a wide range of objectives from the description of the joint population and conditions of use (*e.g.*, indication, dosage, duration, co-medications, compliance) to the assessment of long-term effectiveness, safety, and quality of life [3].

Such an evaluation is particularly relevant for new and expensive treatments. Innovative drugs can be

made early available, sometimes on the basis of results of phase II trials or of interim analyses of phase III trials; in that case, real-life assessment is crucial to ensure the safety profile and effectiveness [4]. The increasing number of therapeutic options and the fast changes in recommendations point out challenges for prescribers, to ensure a safe and individualized prescription [5]. The economic perspective is also crucial because treatment costs can be high and undermine the sustainability of healthcare systems, especially those providing universal coverage [6,7].

However, observational evaluation of anticancer targeted therapies and immunotherapies may face specific impediments. For example, some clinical informations such as the presence of mutations and/or expression of biomarkers are very difficult to obtain. Moreover, drugs evaluation are evolving and must combine both hospital and ambulatory data as diagnosis and treatment decisions are hospital-based but treatment often administered and monitored in the ambulatory setting. In order to conduct a proper post-marketing evaluation of these drugs, it becomes crucial to have access to databases covering the entire healthcare circuit, including both inpatient and outpatient stages.

An overview of main existing databases allowing to evaluate anticancer drugs in real-life settings in France was performed based on some reports for health authorities, literature including gray literature, and authors experience. The present paper provides a complete overview of all types of existing databases among medico-administrative databases, medical record databases, and databases resulting from ad hoc collections. After giving a general definition of each type of database, the main French-related examples were presented according to a systematic plan stating data contained, strengths and limitations, and potential uses for the purpose of real-life evaluation of anticancer medications based, whenever possible, on published studies.

MEDICO-ADMINISTRATIVE DATABASES

Medico-administrative databases (*e.g.*, reimbursement claims databases) were created for administrative purposes, especially payment of care providers by health insurance systems. Their secondary use for research purposes in pharmacoepidemiology and pharmacoecomics is now totally accepted and quite productive [8]. These data, recorded routinely and exhaustively, include information on healthcare consumption,

hospitalization, disability, social benefits, and occupation at the individual patient level.

Reimbursement claims databases

French medico-administrative databases, taken here as examples, are continuously enriched for many years and have been linked together in April 2017, into the 'Système National des Données de Santé' (SNDS): (i) reimbursement claims data for ambulatory care from the French healthcare insurance system ('Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie', SNIIRAM), (ii) medico-administrative hospitalization data from public and private hospitals ('Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information', PMSI), (iii) data on medical causes of deaths ('Centre d'Epidémiologie sur les causes médicales de Décès', CépiDc), and (iv) medico-social data ('Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie', CNSA) [9]. Such databases contain socio-demographic informations (*e.g.*, sex, age, place of residence, deprivation index) and date, type, and associated cost of all reimbursed outpatient healthcare consumption including drugs and medical devices, medical and biological procedures, medical and paramedical visits, medical transportation, and some medical information such as presence of chronic diseases (list of long-term disease including cancers) [8]. It also contains information on hospital stays including type of hospital, length of stay, medical unit, and medical data such as birth weight, medical diagnoses associated with hospital stays, procedures performed, and data on some expensive drugs (including the vast majority of new anticancer drugs).

The SNDS database presents numerous strengths; as the French healthcare system covers almost 98.8% of the population (over 66 million persons) [8]. Compared to medico-administrative databases where claims data are based on employer-sponsored insurance program or insurance program covering only specific populations, the recorded data are not suspect to be hampered by selection bias. Patient follow-up is available up to several years, and information is standardized; for instance, all medical diagnoses (long-term disease or hospitalizations) are coded according to the International Classification of Diseases – 10th revision (ICD-10) and drugs according to the WHO Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification. Nevertheless, as for most medico-administrative databases, clinical data (such as cancer stage, biological results, etc) are lacking and the validity of available medical data needs to be investigated [10]. With regard to anticancer drugs administered during hospital stays, only

expensive ones can be identified through the SNDS. Indeed, total cost of a hospital stay is related to the medical diagnosis. This cost covers the large majority of medications needed by the patient during the stay; thus, only certain expensive drugs, which are not included in the overall cost of the stay, will be specifically identifiable in the SNDS. For example, in studies conducted in metastatic colorectal cancer, it is possible to identify bevacizumab or cetuximab but it will not be possible to know precisely the combined chemotherapy regimen (5-fluorouracil alone or with irinotecan or oxaliplatin). The SNDS has shown its value for the post-marketing evaluation of drugs, particularly in oncology, where many studies have been conducted on use, effectiveness and safety, and healthcare consumption and costs [11–15].

Pharmacy dispensations records

As in Northern European countries, the computerization of all dispensations in community pharmacies opens a promising way for the post-marketing evaluation. For example, in France, the pharmaceutical record ('Dossier Pharmaceutique', DP) is a nationwide centralized electronic database shared by all community pharmacists to record data on patients (*e.g.*, gender and date of birth), and on all dispensations (prescription and some over-the-counter drugs) [16,17]. This allows pharmacists to have access to the history of drugs, and it is progressively extended to healthcare facilities to allow health professionals to access information registered by community pharmacists at a national level.

Studies have shown the added value of this tool in specific medical frameworks [18,19]. Information in the DP database could be completed in the future with additional information, such as adherence to treatment, reasons for non-compliance, or treatment discontinuation [20]. In general, this kind of databases is particularly valuable to identify treatments dispensed over-the-counter which are usually difficult to identify, mainly those based on reimbursements. The DP could be used in oncology for the surveillance of oral anticancer drugs dispensed in pharmacies, in particular of drug–drug interactions that may compromise effectiveness and safety.

MEDICAL RECORD DATABASES

Among automated databases used for decades for pharmacoepidemiological research, medical record

databases arise out of the increasing use of computerization in medical care to replace paper medical records [21].

Hospital data warehouse

If French medical record databases currently do not cover primary care, hospital data warehouses are promising data sources as in many countries for medical records for what concerns hospital healthcare. A hospital data warehouse could be defined as a large computerized database that processes all data generated during hospital stays by all applications from the hospital information system (*e.g.*, medical observations and diagnoses, biology, imaging, prescription and administration of drugs). Many hospitals are currently working on the development of such warehouses [20]. For now, drug evaluation can be performed at each hospital level and research is ongoing to develop medical data search techniques for tracking or retrieving information among non-coded data [22]. Also, part of the information on all treatment administered may be missing if patients are treated in different hospitals. Nevertheless, hospital data warehouses may rapidly become powerful tools as the real-time data collection is automated and reflect the in-hospital clinical practice for all patients hospitalized in a given hospital. Moreover, the linkage of several hospital data warehouses at a wider level than a single hospital is currently ongoing.

For research purposes in oncology, hospital data warehouses may be of special interest because, to date, cancer diagnosis and treatment decisions remain mainly hospital-based. For example, among these data, those coming from multidisciplinary teams (MDT) meetings could be useful. Indeed, in many countries and notably in France, treatment options after a cancer diagnosis are, as recommended by international guidelines, systematically discussed by a multidisciplinary committee of health professionals, the aim being to review each patient situation in a personalized care approach in order to propose the best therapeutic option [19,22–24]. Structured data collected during MDT meetings such as demographic characteristics of patients, tumor characteristics including stage, histology, mutations, or details on the proposed treatment are thus maintained in the hospital information system. These data represent a valuable tool to exhaustively identify patients with a given cancer in a real-life setting (including those without anticancer drug or surgery or best supportive care (BSC)), or to study treatment practices at a local or regional level [25–27].

Pharmacovigilance databases

Although not strictly in line with the above mentioned definition of medical record databases, pharmacovigilance databases contain a huge amount of medical data from usual practice that go beyond the scope of drug safety. Therefore, these databases are worthy of consideration for the evaluation of drugs in real life. Pharmacovigilance is the science of drug monitoring and activities related to the detection, assessment, understanding, and prevention of Adverse Drug Reactions (ADR) [28]; data gathering essentially relies on the spontaneous reporting of ADRs observed by health professionals or patients. In most countries, recorded data relate to (i) the patient (*e.g.*, demographic characteristics and medical history), (ii) the reports (*e.g.*, country, reporter type, date of report), (iii) the drug(s) (*e.g.*, nature, role in the ADR – suspected, interacting or concomitant –, dosage, indication, dates of treatment), and (iv) the reported ADR (*e.g.*, type, date of onset, outcome, seriousness). In France, a national pharmacovigilance system was set up in 1973 as a decentralized network of regional pharmacovigilance centers which validate and record ADR reported. The French Medicines Agency (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé*, ANSM) manages the French national pharmacovigilance database (*Base Nationale de Pharmacovigilance*, BNPV) where precise data on clinical and biological description of ADRs and on their management are available. Access to international pharmacovigilance, data centralized by the WHO are also available for French pharmacovigilance centers. In 1967, the WHO has set up an ADR registration system named VigiBase to support the goal of identifying the first signs of a potential safety issues related to medicines [29]. Today, VigiBase centralizes around 19 millions of ADR reports coming from 130 different countries. Some databases are accessible as open data, such as the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) which contained all ADRs reported to the Food and Drug Administration (FDA) including cases from different countries reported by american companies [29].

The most cited limitation of pharmacovigilance is the proportion of cases which are not reported, *that is*, underreporting, that can hamper or delay signal detection. Even in countries having a structured pharmacovigilance system, the average reporting rate is estimated to be less than 10% [30]. However, it is known that physicians are more prone to report ADRs they are not aware of than those already mentioned in

the summary of product characteristics, and reporting is certainly much better for serious ADRs or implying novel drugs [31,32]. Moreover, the facilitated access to large multinational pharmacovigilance databases may help to partly circumvent underreporting and improve signal detection using mainly disproportionality methods. The management of ADR reports is largely medicalized and data standardized according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) [29]. In oncology, some ADR associated with new drugs have been investigated using various pharmacovigilance databases including the French BNPV [33–40].

DATABASES RESULTING FROM AD HOC COLLECTIONS

Apart from databases used for medico-administrative purposes or everyday medical practice, other databases resulting from ad hoc data collection for specific objectives could also be useful for post-marketing evaluation of anticancer drugs.

Registers

A register could be defined as a systematic identification and registration of all cases of a given event or disease in a specific geographical area [2,41]. The information usually collected in cancer registers is (i) demographic characteristics, (ii) tumor characteristics including cellular, genomic, biological, and clinical features, (iii) information on the initial therapeutic decision (*i.e.*, the first treatment), and (iv) outcomes consisting in vital status, cause of death, and survival time. In the framework of epidemiological surveillance of cancer, registers may provide relevant and reliable population-based estimates of incidence, prevalence, and survival indicators [2,41]. In France, there are seventeen general cancer registers (14 metropolitan and 3 overseas), ten being specialized in a given type of cancer (*e.g.*, digestive, hematological or central nervous system cancers), and two in cancer occurring in children [42]. Since 1999, existing cancer registers are gathered in a national network (*Réseau Français des Registres du Cancer*, FRANCIM), the goal of which being to harmonize registration practices, to coordinate, and to provide support to registers [43]. The scientific partnership existing between the French cancer registries, the French National Cancer Institute, and the National Public Health Agency (*Santé Publique France*) enables the regular publication of estimates of incidence,

mortality and survival in France [44]. Their main limitation is that to date, these registers cover 20–24% of the French population whereas in the Netherlands and Scandinavia, this coverage is exhaustive [45]. Despite this limit, it still represents a large number of people, that is, about 16 millions. Many variables are standardized; in particular, registers provide valid data on cancer diagnosis coded according to the International ICD-10 and on cancer stage at diagnosis coded according to the tumor–nodes–metastasis (TNM) classification system. For the purpose of post-marketing evaluation of anticancer drugs, registers could be unestimable tools to set up cohorts of patients with a specific cancer and to follow their vital status over time. For particular purposes, additional data, for example, concerning treatment characteristics, can be collected outside of the cohort by means of interviews or a linkage with healthcare databases. Even if the first treatment is recorded, it could be insufficient to study patients with metastatic cancers that were firstly diagnosed at a local or regional stage.

Clinico-biological databases

In oncology, the healthcare circuit relies on hospital-based care challenging the availability of specific medical data at a national level. Depending on specific objectives or public health priorities, each country may develop pathology-specific clinical and biological databases; some of them may cover several countries. Since 2011, the French National Cancer Institute (*Institut National du Cancer*, INCa) decided to support the development of multicenter and multidisciplinary clinico-biological databases. They correspond to the electronic recording of data in the framework of population-based cohorts of patients treated for cancer. Among others, Melbase is the first national clinico-biological database on advanced melanoma, and UroCCR (*Réseau Français de Recherche sur le Cancer du Rein*) is a multidisciplinary clinico-biological database on renal cancer [46,47]. Another interesting system of data collection is the Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME) research program which develops for several cancers (breast, ovarian, lung) a comprehensive database on oncology care for epidemiological research in real-life setting [48]. Clinico-biological databases combine administrative information, clinical characteristics, surgery, imaging, and tests performed on biological samples [49]. These types of data sources allow an access to highly valuable clinical and biological data ensuing. This is a real breakthrough since such extensive and

reliable data are not available from other sources. However, these databases are based on cohorts of patients and suffer from the same limitations than epidemiological field cohorts. For example, a potential selection bias at inclusion and throughout the follow-up owing to a voluntary basis inclusion and an inescapable attrition effect [42]. Because they require a massive human intervention, their constitution and maintenance are quite expensive (in the order of several million euros per annum) and the delay before obtaining robust results could be long, especially for delayed outcomes [50]. In some instances, such a delay may not be compatible with fast changes in medical knowledge. In particular, important efforts are needed to standardize medical diagnoses and clinical measurements. As data are collected at repeated cross-sectional times, variables could be missing at one or more measurement points; the percentage of missing data is known to be all the more frequent as the duration of follow-up is long and the data collection is repeated [51].

DISCUSSION

This comprehensive overview intends to highlight that available databases already represent invaluable sources of information for the post-marketing evaluation of anticancer drugs. Nevertheless, after reviewing the characteristics of each database (*e.g.*, sample size, representativeness, type and reliability of data contained, period covered), it seems that none, at least for a country such as France, covers the whole spectrum of what is needed for fulfilling all possible objectives of post-marketing observational studies (*Table 1*). Moreover, none provide information from diagnosis to death or long-term survivorship (*Figure 1*). Currently, the choice of the database used for a specific study is never totally satisfactory; in particular, it is rarely possible to combine a large sample size representative of the population and access to precise clinical and biological data of good quality.

Strengths and limitations

This paper focused on existing databases only in France. For educational purpose, all major types of databases have been described and some information among definition, data contained, strengths and limitations may be generalizable to situations other the French one.

Moreover, it was not feasible to perform an overview of this topic at the international level. As often experienced from pharmacoepidemiological studies, there are a lot of differences across databases of the same type

Table 1 Description of the main mature databases according to the main useful characteristics in epidemiology.

Selection of some mature databases in France			
	Medico-administrative database (SNDS)	Pharmacovigilance database	Clinico-biological databases
Key points	Initially created for administrative purposes (i.e., payment of care)	Early safety evaluation of medications and devices in real life	Recording of data in the framework of population-based cohorts
Databases characteristics			
Size	✔ Almost 98.8% of the population (over 66 million persons)	✔ 500 000 cases	✘ A few tens to a few thousand (depends on the pathology being studied)
Representativity	✔ Exhaustive	✘ Underreporting	✘ Subjects' participation
Study period	✔ >2006	✔ >1970s	✔ >2011
Monitoring	✔ Longitudinal	✘ Cross-sectional	– Longitudinal (repeated cross-sectional observations)
Available data			
Demographic information	– Few data except age and sex	– Few data except age and sex	✔ Precise data which may include occupation, socio-professional status, etc
Drugs use	✔ Only reimbursed drugs	✔ For ADRs only	✔ In particular related to the cancer
Clinical information	✘ Proxies of the pathology	✔ For ADRs only	✔ Valuable clinical and biological data
Healthcare consumption	✔ Reimbursed care and costs	✔ Related to ADR's management	✔ In particular related to the cancer
Standardization	✔ Yes (i.e., ICD10, ATC)	✔ Yes (ie; ATC, MedDRA, etc)	– Depends on the data collection methods
Access	✔ After evaluation, all persons with a public interest project	✘ Restricted access to pharmacovigilance professionals	✘ Depends on the team in charge

✔: This feature is a strength of the database. –: This feature could be enough for some studies. ✘: This feature is a limit of the database.

between countries, partly explained by differences between health systems, or organization of health care. Thus, to focus on the situation of a unique country enables to provide a coherent and homogeneous picture.

From a methodological point of view, it was difficult to conduct this overview using a systematic literature review. Indeed, some interesting information about health data is available in a form that would potentially escape a traditional bibliographic search (e.g., reports provided to health authorities or other documents from the gray literature). Nevertheless, an exhaustive overview of all types and sub-types of existing databases was provided with an educational purpose, and the main French-related examples were presented according to a systematic plan. For certain type of databases, it was unfortunately not possible to list all existing French examples, in particular for clinico-biological databases.

Perspectives

To date, the linkage between different databases seems to be the sole method allowing a quality evaluation of the real-life environment of anticancer drugs from the

cancer diagnosis to the long-term survivorship. In many countries, ongoing initiatives are promising for that purpose. For example, in France the main medico-administrative databases are already linked together by direct matching using a unique identification number (NIR). In addition, there already exist initiatives to link the SNDS medico-administrative data to national medical data such as cancer registries data [52] or at regional level [53]. More importantly, there is a political willingness to link and re-use existing data, as shown by a measure of the 2016 French law to modernize the health system that consisted in the creation of the Health Data Hub to promote the use of existing health data and their pooling [50]. The Health Data Hub platform, created now, will expand the current scope of the SNDS by gathering other sources of information regarding the health status of the population and healthcare organization; it would centralize databases from patient registers, electronic medical record, or population-based cohorts. As explained above, certain anticancer drugs administered during hospital stay cannot be identifiable in the SNDS, and patients may be treated in distinct hospitals, so that data linkage becomes crucial to rebuild the whole treatment

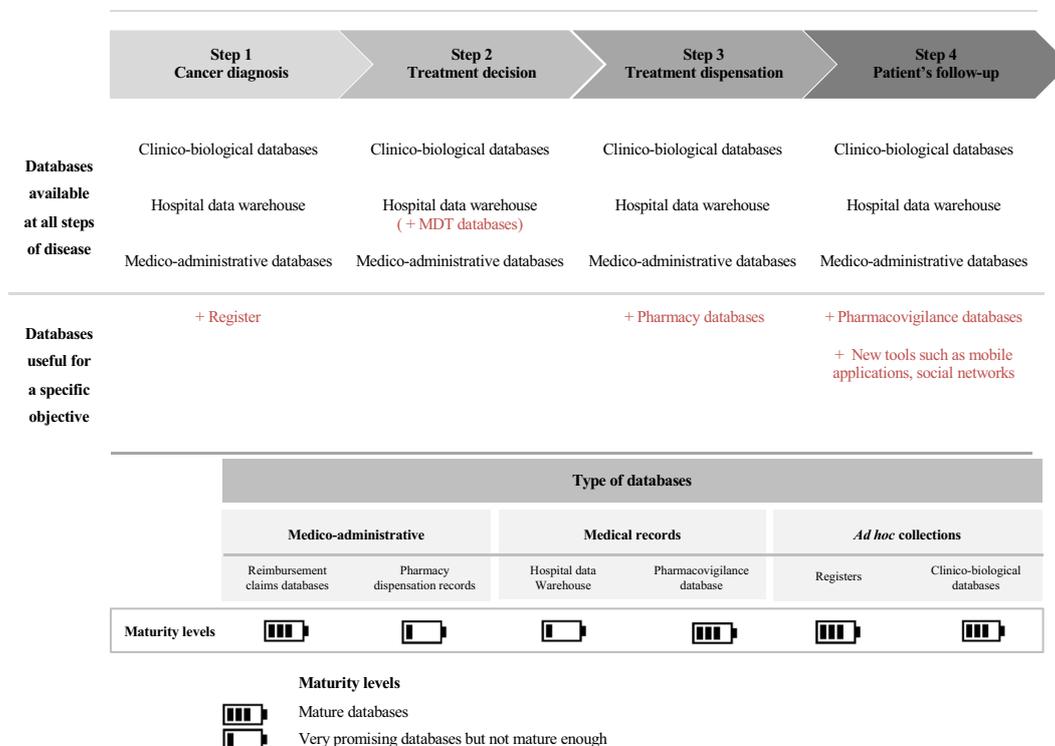


Figure 1 Identification of the main databases throughout the healthcare circuit in France according to their maturity level* (Low battery and battery charging icons by Adrien Coquet from the Noun Project). *Maturity level estimated here depends on database accessibility, data standardization, monitoring, and quality of data.

pathway especially history of all anticancer medication administrations. One even more promising perspective to evaluate better the entire pathway experienced by cancer patients from diagnosis to long-term follow-up could be connected devices or health apps. Information directly filled in by patients through such connected devices or health apps could be eventually implemented in the Health Data Hub Platform. Indeed, data related to patients-centered outcomes as quality of life are not often collected by conventional tools. In recent years, the market for connected objects and e-health applications is booming. Their global volume (broadly defined as health, fitness, and medical applications) in number has grown from 6,000 in 2010 to 325,000 in 2017 [54,55]. In oncology, these tools are particularly relevant to greatly improve the follow-up of patients during treatment more and more based on oral drugs dispensed and followed outside hospitals. Beyond their

interest in clinical practice, the data generated could be used in the future for a more accurate evaluation of anticancer drugs based on data reflecting better the patients perspective.

ABBREVIATIONS

- ADR – adverse drug reactions
- ANRT – Association Nationale de la Recherche et de la Technologie
- ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- ATC – Anatomical Therapeutic Chemical
- BNPV – Base Nationale de Pharmacovigilance
- BSC – best supportive care
- CépiDc – Centre d'Epidémiologie sur les causes médicales de Décès

CNSA – Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie
 CPRD – Clinical Practice Research Datalink
 DP – Dossier Pharmaceutique
 EMA – European Medicines Agency
 FAERS – FDA Adverse Event Reporting System
 FDA – Food and Drug Administration
 FRANCIM – FRANce Cancer Incidence et Mortalité
 IARC – International Agency for Research on Cancer
 ICD-10 – International Classification of Diseases – 10th revision
 INCa – Institut National du Cancer: the French National Cancer Institute
 MDT – multidisciplinary teams
 MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities
 PMSI – Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
 SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results
 SNDS – Système National des Données de Santé
 SNIIRAM – Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
 THIN – The Health Improvement Network
 TNM – tumor–nodes–metastasis: classification system for cancer stage
 UroCCR – Réseau Français de Recherche sur le Cancer du Rein
 WHO – World Health Organization

REFERENCES

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* (2018) **68** 394–424.
- Bégaud B. Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie. Bordeaux: ARME-Pharmacovigilance Editions; 1998, p. 190.
- Haute Autorité de Santé. UNITE METHODOLOGIE ET ETUDES POST-INSCRIPTION Les études post-inscription sur les technologies de santé (médicaments, dispositifs médicaux et actes) Principes et méthodes. 2011 nov.
- Davis C., Naci H., Gurpinar E., Poplavska E., Pinto A., Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009–13. *BMJ* (2017) **359**. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5627352/>.
- Zaibet S., Vauchier C., Khoudour N. et al. Enjeux et écarts des thérapies ciblées orales en pratique clinique quotidienne : 5e journée de pharmacologie des anti-tumoraux. *Bull. Cancer (Paris)* (2018) **105** 1102–1109.
- Prasad V., De Jesús K., Mailankody S. The high price of anticancer drugs: origins, implications, barriers, solutions. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* (2017) **14** 381–390.
- Mailankody S., Prasad V. Five years of cancer drug approvals: innovation, efficacy, and costs. *JAMA Oncol.* (2015) **1** 539–540.
- Bezin J., Duong M., Lassalle R. et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* (2017) **26** 954–962.
- SNDS. Qu'est-ce que le SNDS ? [Internet]. [cité 22 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Qu'est-ce-que-le-SNDS>.
- Haut Conseil de la Santé Publique. Pour une meilleure utilisation des bases de données nationales pour la santé publique et la recherche [Internet]. 2012 [cité 1 mars 2017]. Disponible sur: file:///C:/Users/casarote/Desktop/Projet%20Brochure%20bases%20de%20donn%C3%A9es/hcspr20120309_bddadministration.pdf.
- Noize P., Grelaud A., Bay J.-O. et al. Real-life patterns of use, safety and effectiveness of sunitinib in first-line therapy of metastatic renal cell carcinoma: the SANTORIN cohort study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* (2017) **26** 1561–1569.
- Ajrouche A., Estellat C., De Rycke Y., Tubach F. Evaluation of algorithms to identify incident cancer cases by using French health administrative databases. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* (2017) **26** 935–944.
- Bosco-Lévy P., de Boissieu P., Gouverneur A. et al. National trends in use and costs of oral anticancer drugs in France: an 8-year population-based study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* (2017) **26** 1233–1241.
- Conte C., Bourrel R., Despas F., Lapeyre-Mestre M. Is there overuse of proton pump inhibitors in B-cell non-Hodgkin lymphomas? A cohort study based on the French health insurance database in the Midi-Pyrénées region. *Fundam. Clin. Pharmacol.* (2019) **33** 327–338.
- George G., Scailteux L.-M., Garmo H. et al. Real-world insights into risk of developing cardiovascular disease following GnRH agonists versus antagonists for prostate cancer: a methodological protocol to a study using five European databases. *Fundam. Clin. Pharmacol.* (2019) **33** 479–499.
- Ordre National des Pharmaciens. Qu'est-ce que le DP? [Internet]. [cité 2 déc 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu'est-ce-que-le-DP>.
- Adenot I. The pharmaceutical record. *Ann. Pharm. Fr.* (2007) **65** 325–330.
- Trinh-Duc A., Painbeni T., Byczko A., Fort P.A. The pharmaceutical record in an emergency department: assessment of its accessibility and its impact on the level of knowledge of the patient's treatment. *Ann. Pharm. Fr.* (2016) **74** 288–295.
- Gillibert A., Griffon N., Schuers M. et al. Impact on medical practice of accessing pharmaceutical records. *Int. J. Med. Inf.* (2019) **121** 58–63.
- Bégaud B., Polton D., Lennep Von. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du

- système de santé L'exemple du médicament [Internet]. [cité 2 déc 2018]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_donnees_de_vie_reelle_medicaments_mai_2017vf.pdf.
- 21 Storm B., Kimmel S., Hennessy S. *Pharmacoepidemiology*. 5th edn. Chinchester: Wiley-Blackwell; 2012. p. 976.
 - 22 Petit-Monéger A., Thiessard F., Jouhet V. et al. Development and validation of hospital information system-generated indicators of the appropriateness of oral anticoagulant prescriptions in hospitalised adults: the PACHA study protocol. *BMJ Open*. (2017) 7 e016488.
 - 23 Lowes M., Kleiss M., Lueck R. et al. The utilization of multidisciplinary tumor boards (MDT) in clinical routine: results of a health care research study focusing on patients with metastasized colorectal cancer. *Int. J. Colorectal. Dis*. (2017) 32 1463–1469.
 - 24 Takeda T., Takeda S., Uryu K. et al. Multidisciplinary lung cancer tumor board connecting eight general hospitals in Japan via a high-security communication line. *JCO Clin. Cancer Inform*. (2019) 3 1–7.
 - 25 Gouverneur A., Rouyer M., Grelaud A. et al. How are elderly patients treated after a diagnosis of metastatic colorectal cancer in real-life practice? A study in a French teaching hospital. *Fundam. Clin. Pharmacol*. (2017) 31 104–109.
 - 26 Daubisse-Marliac L., Lamy S., Lunardi P. et al. Prostate cancer: quality assessment of clinical management in the Midi-Pyrenean region in 2011. *Prog. Urol*. (2017) 27 68–79.
 - 27 Quillet A., Colin O., Bourgeois N. et al. Detection of adverse drug reactions: evaluation of an automatic data processing applied in oncology performed in the French Diagnosis Related Groups database. *Fundam. Clin. Pharmacol*. (2018) 32 227–233.
 - 28 European Medicines Agency. *Pharmacovigilance: overview* [Internet]. [cité 6 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview>.
 - 29 Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: basic facts. *Drug Inf. J*. (2008) 42 409–419.
 - 30 Bégaud B., Martin K., Haramburu F., Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA* (2002) 288 1588.
 - 31 Alatawi Y.M., Hansen R.A. Empirical estimation of under-reporting in the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *Expert Opin. Drug Saf*. (2017) 16 761–767.
 - 32 González-Rubio F., Calderón-Larrañaga A., Poblador-Plou B., Navarro-Pemán C., López-Cabañas A., Prados-Torres A. Underreporting of recognized adverse drug reactions by primary care physicians: an exploratory study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*. (2011) 20 1287–1294.
 - 33 Garon-Czmił J., Petitpain N., Rouby F. et al. Thyroiditis and immune check point inhibitors: the post-marketing experience using the French National Pharmacovigilance database. *Fundam. Clin. Pharmacol*. (2019) 33 241–249.
 - 34 Gauci M.-L., Boudou P., Baroudjian B. et al. Occurrence of type 1 and type 2 diabetes in patients treated with immunotherapy (anti-PD-1 and/or anti-CTLA-4) for metastatic melanoma: a retrospective study. *Cancer Immunol. Immunother*. (2018) 67 1197–1208.
 - 35 Gouverneur A., Claraz P., Rousset M. et al. Comparative safety of targeted therapies for metastatic colorectal cancer between elderly and younger patients: a study using the international pharmacovigilance database. *Target Oncol*. (2017) 12 805–814.
 - 36 Patras de Campaigno E., Bondon-Guitton E., Laurent G. et al. Identification of cellular targets involved in cardiac failure caused by PKI in oncology: an approach combining pharmacovigilance and pharmacodynamics. *Br. J. Clin. Pharmacol*. (2017) 83 1544–1555.
 - 37 Ali A.K., Watson D.E. Pharmacovigilance assessment of immune-mediated reactions reported for checkpoint inhibitor cancer immunotherapies. *Pharmacotherapy* (2017) 37 1383–1390.
 - 38 Wittayanukorn S., Qian J., Johnson B.S., Hansen R.A. Cardiotoxicity in targeted therapy for breast cancer: a study of the FDA adverse event reporting system (FAERS). *J. Oncol. Pharm. Pract*. (2017) 23 93–102.
 - 39 Jhaveri K.D., Sakhiya V., Fishbane S. Nephrotoxicity of the BRAF Inhibitors Vemurafenib and Dabrafenib. *JAMA Oncol*. (2015) 1 1133–1134.
 - 40 Cortes J., Mauro M., Steegmann J.L. et al. Cardiovascular and pulmonary adverse events in patients treated with BCR-ABL inhibitors: data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Am J Hematol*. (2015) 90 E66–E72.
 - 41 Cancer Registry [Internet]. [cité 2 déc 2018]. Disponible sur: https://seer.cancer.gov/registries/cancer_registry/cancer_registry.html.
 - 42 InVS. *Surveillance épidémiologique des cancers en France, les principaux acteurs et partenaires institutionnels* [Internet]. [cité 5 janv 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/surveillance/cancers/acteurs.htm#3>.
 - 43 Cowppli-Bony A., Colonna M., Ligier K. et al. [Descriptive epidemiology of cancer in metropolitan France: incidence, survival and prevalence]. *Bull. Cancer (Paris)*. (2019) 106 617–634.
 - 44 Santé Publique France. *Cancers* [Internet]. [cité 27 mai 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/cancers](https://maladies-et-traumatismes/cancers).
 - 45 IARC_Publications_techniques_No43_4.pdf [Internet]. [cité 20 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.iarc.fr/fr/publications/pdfs-online/treport-pub/treport->
 - 46 Fontenil A., Bigot P., Bernhard J.-C. et al. Who is dying after nephrectomy for cancer? Study of risk factors and causes of death after analyzing morbidity and mortality reviews (UroCCR-33 study). *Prog. Urol*. (2019) 29 282–287.
 - 47 Tétu P., Allayous C., Oriano B. et al. Impact of radiotherapy administered simultaneously with systemic treatment in patients with melanoma brain metastases within MelBase, a French multicentric prospective cohort. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl*. (2019) 112 38–46.
 - 48 Pérol D., Robain M., Arveux P. et al. The ongoing French metastatic breast cancer (MBC) cohort: the example-based methodology of the Epidemiological Strategy and Medical

- Economics (ESME). *BMJ Open* (2019) 9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6398702/>.
- 49 Institut National Du Cancer. Les bases de données clinico-biologiques [Internet]. [cité 20 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-translationnelle/Les-BCB>.
- 50 Health data hub - mission de préfiguration [Internet]. [cité 25 janv 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/181012_-_rapport_health_data_hub.pdf.
- 51 Goldberg M., Zins M. Principe et intérêt des cohortes épidémiologiques. *adsp*. mars (2012) (n°78) 14–18.
- 52 Bousquet P.J., Lefeuvre D., Tuppin P. et al. Cancer care and public health policy evaluations in France: usefulness of the national cancer cohort. *PLoS One* (2018) 13. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6209307/>.
- 53 Scailteux L.M., Balusson F., Vincendeau S., Rioux-Leclercq N., Nowak E. Rationale and design of the CANARI study: a case-control study investigating the association between prostate cancer and 5-alpha-reductase inhibitors for symptomatic benign prostate hypertrophy by linking SNIRAM and pathology laboratories in a specific region in France. *Fundam. Clin. Pharmacol.* (2018) 32 120–129.
- 54 Conseil national de l'Ordre des médecins. Santé connectée, de la e-santé à la santé connectée. Le Livre Blanc du Conseil national de l'Ordre des médecins [Internet]. [cité 2 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/medecins-sante-connectee.pdf>.
- 55 Research2guidance. 325000 mobile health apps available in 2017 [Internet]. [cité 2 déc 2018]. Disponible sur: <https://research2guidance.com/325000-mobile-health-apps-available-in-2017/>.

1.2. Les principales bases de données médico-administrative françaises – une autre production sur le sujet réalisée durant ce doctorat

1.2.1. Contexte

Les bases de données médico-administratives françaises ont pour la plupart initialement été mises en place dans un objectif économique pour suivre les dépenses de santé. Pour cette raison, la collecte d'information est réalisée sur l'entièreté du territoire de manière standardisée. Ainsi, même s'il peut y avoir quelques divergences de codage notamment d'un hôpital à un autre, une base de données nationale a pu être constituée. De nombreux efforts ont été réalisés au cours du temps pour développer ces systèmes, avec l'ajout progressif des différents régimes d'assurance maladie notamment, permettant à ce jour de couvrir la quasi-exhaustivité de la population. Cette caractéristique confère à ces bases de données une force notable pour l'épidémiologie et la médico-économie. Leur utilisation s'est popularisée et ces bases pourtant complexes sont utilisées en France depuis de nombreuses années.

Selon les profils d'utilisateurs, les modalités d'accès aux données pouvaient être très variables ainsi que l'objectif recherché. Si l'accès au SNIIRAM était très encadré, les données du PMSI étaient beaucoup plus accessibles. Dans une problématique de partage d'information égalitaire et de protection des données personnelles, le SNDS a été créé et différentes normes ont été mise en place. Le but étant de permettre à tous d'accéder aux données pour répondre à des questions d'intérêt public dès lors que les données restent protégées. Et, afin de garantir un niveau de sécurité homogène dans la mise à disposition des données du SNDS, les modalités d'accès à chacune de bases le composant se sont progressivement alignées sur les standards de sécurités du SNDS (133).

Ce doctorat a été réalisée dans l'entreprise MSD France, dans laquelle il a été décidé de développer un outil de communication contenant les informations mises à jour, qui permettrait de définir ce qu'étaient ces bases, ce qu'elles contenaient, ce qu'on pouvait en faire et comment on pouvait accéder aux données. Cette démarche s'inscrivait dans un contexte de transformation d'organisation et de réglementation autour de ces bases pour permettre une meilleure utilisation et en développer l'usage.

1.2.2. Objectif

L'objectif de ce travail était le partage d'informations et d'expériences autour de ces systèmes d'informations complexes et de sensibilisation aux usages potentiels, aux conditions d'accès ainsi qu'aux sanctions en cas de non-respect des règles.

1.2.3. Méthode

Ce travail a été mené en collaboration avec la société HEVA pour validation du contenu et création de l'outil de communication sous forme de brochure. HEVA est une entreprise spécialisée dans l'analyse des données de santé et en particulier les données issues des bases médico-administratives.

1.2.4. Résultats et discussion

A l'issue de ce travail, une brochure comptant près de soixante pages a été réalisée. La première partie porte sur le SNDS, avec des informations précises sur sa mise en place, les différentes sources qui le constituent, les conditions nécessaires pour accéder aux données et enfin les possibilités d'appariement. La deuxième partie porte quant à elle spécifiquement sur les bases qui le constituent (PMSI, SNIIRAM, CépiDc, données médico-sociales, données des organismes complémentaires). Dans cette section, pour chacune des sources, une description a été réalisée ciblant spécifiquement le motif d'origine de collecte des données, les méthodes de collecte, un historique de mise à disposition des informations et enfin les informations recueillies. Enfin, la dernière partie comporte une présentation des bases de données disponibles en open data dérivant des systèmes d'informations médico-administratifs précédemment décrits. En effet, puisque l'accès au SNDS et à chacune des bases qui le constituent est restreint aux projets d'intérêt public et nécessite un processus d'évaluation de ce critère avant de permettre un accès aux données, les données disponibles peuvent être intéressantes pour les projets urgents ou liés à des finalités interdites. Bien que cette brochure soit récente, et énumère les principaux changements survenus lors de ce tournant majeur de transformation de l'encadrement des bases de données médico-administratives françaises, l'actualité reste à suivre dans la mesure où les améliorations du système sont fréquentes.

1.2.5. Résumé

Les bases de données médico-administratives peuvent dans la majorité des cas être considérées comme des bases de données de remboursement. Elles ont été créées dans un objectif de paiement de prestations, de calculs d'allocations budgétaires etc... Elles peuvent être aussi utilisées pour la recherche en santé.

En avril 2017, les bases de données médico-administratives françaises ont été regroupées au sein du Système National des Données de Santé (SNDS). Ce regroupement constitue un outil de recherche puissant dont peu de pays disposent à l'échelle nationale. En effet, il a la particularité de couvrir de façon quasi exhaustive et permanente l'ensemble de la population et de recueillir prospectivement les données de santé individuelles.

Le PMSI a été créé en 1986 avec pour objectif de préparer la mise en place de la tarification à l'activité. Le SNIIRAM existe depuis 1998 et avait pour objectif de permettre le suivi et l'analyse des dépenses en santé pour contribuer à une meilleure gestion de l'Assurance Maladie et des politiques de santé. En 2016, la loi de modernisation du système de santé a été promulguée, créant ainsi le SNDS avec pour objectifs d'ouvrir à tous l'accès aux données ne présentant pas de risque de ré-identification des individus et de limiter en parallèle l'accès aux données indirectement nominatives (présentant un risque de ré-identification) selon certains critères.

Les principales bases qui constituent le SNDS sont le SNIIRAM, le PMSI et le CépiDC. Les données médico-sociales de la CNSA et les données de certaines complémentaires santé devraient prochainement venir enrichir le SNDS. Un accès permanent à ces données a été autorisé sur décret pour une liste de services de l'État, des établissements publics ainsi que pour d'autres organismes autorisés. En dehors de cet accès permanent, une autorisation sur projet peut être autorisée après évaluation pour les recherches présentant un intérêt public dans le respect des finalités interdites. Les informations issues de ces bases de données médico-administratives mais ne présentant pas de risque de ré-identifications sont accessibles en open data.

Se référer à l'annexe 1

2. ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR LE MELANOME AVANCÉ

2.1. Étude de la sécurité d'emploi des médicaments anticancéreux utilisés dans le traitement du mélanome métastatique

2.1.1. Contexte

La dacarbazine, une chimiothérapie conventionnelle, est le premier traitement systémique à avoir obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans la prise en charge du mélanome avancé en France en 1975. Les principaux effets indésirables associés à la dacarbazine sont, comme pour les autres alkylants, d'ordre hématologique (myélosuppression), digestif (nausées et vomissements) et hépatobiliaire. Plus rarement, des toxicités sur le système rénal ou le système nerveux peuvent survenir notamment à des doses élevées.

La dacarbazine est longtemps restée le traitement de référence du mélanome avancé. Cependant, plus récemment, depuis l'arrivée de l'immunothérapie et des thérapies ciblées, cette chimiothérapie n'a plus sa place en traitement de première intention du mélanome avancé. Désormais, elle peut être utilisée en deuxième ou troisième ligne après échappement de l'immunothérapie (en l'absence de mutation B-RAF) et en troisième ou quatrième ligne après échappement de la bithérapie par anti-BRAF et anti-MEK et de l'immunothérapie (en présence de mutation B-RAF).

Les nouveaux traitements indiqués dans le mélanome avancé ont commencé à être commercialisés depuis une dizaine d'années, offrant un panel de traitements considérés comme plus efficaces, plus chers et plus sûrs que les chimiothérapies conventionnelles. Si ces traitements sont considérés comme moins toxiques, ils sont souvent associés à des effets indésirables spécifiques en lien avec leur mode d'action. De plus, pour certains d'entre eux, la mise sur le marché a pu être réalisée de manière précoce, après des résultats d'essais cliniques très encourageants, offrant des perspectives en termes de survie, nettement supérieures à ce qui était disponible jusqu'alors. Cela soulève alors la question de la survenue d'effets à long terme.

2.1.2. Objectif

L'objectif de ce travail de recherche était d'étudier l'évolution du nombre de cas de pharmacovigilance déclarés sur les 11 dernières années et de comparer les profils de sécurité propres à chaque classe de médicament.

2.1.3. Méthode

L'idée originale était de réaliser ce travail à partir d'une analyse de la base de données de pharmacovigilance française, notamment pour obtenir des informations détaillées sur la prise en charge des événements indésirables et sur le devenir des patients. L'accès à ces données étant à ce jour restreint, le choix de la base de données s'est donc porté sur celle de la Food and Drug Administration (FDA) nommée FAERS (FDA Adverse Event Reporting System). Pour ce travail, la base FAERS présentait deux principaux inconvénients : la non spécificité de données françaises et le manque de données sur le suivi des patients. Toutefois, elle avait l'avantage d'être en open access et permettait de réaliser l'analyse sur l'entièreté de la période étudiée, puisque les données sont accessibles depuis 2004. Les données sont directement téléchargeables à l'adresse suivante : <https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>.

Cette base est conçue pour soutenir le programme de surveillance post-commercialisation des médicaments de la FDA. Elle contient les rapports d'événements indésirables, les rapports d'erreurs médicamenteuses et les plaintes relatives à la qualité des produits ayant entraîné des événements indésirables qui ont été soumis à la FDA. Les fichiers de données trimestriels comprennent des informations démographiques et administratives, des informations sur les médicaments, sur les événements indésirables et sur la source des rapports.

L'analyse des données a été réalisée après sélection des patients avec au moins un des traitements systémiques indiqués dans la prise en charge du mélanome métastatique aux États-Unis sur la période étudiée (2008-2018).

Une description du nombre de cas annuels déclarés au cours de la période a été réalisée et mise en relation avec l'arrivée sur le marché des différentes innovations

thérapeutiques successives. Par la suite, pour chaque grande classe thérapeutique parmi : les chimiothérapies (dacarbazine), les immunomodulateurs (aldesleukin, interferon alpha-2b, peg-interferon alpha-2b), les immunothérapies (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab) et les thérapies ciblées (binimétinib, cobimétinib, dabrafénib, encorafénib, tramétinib, vémurafénib), le nombre de cas annuels a été identifié. Enfin, les événements indésirables ont ensuite été décrits qualitativement en utilisant le niveau System Organ Classes (SOC) de la classification MedDRA et le niveau High Level Terms (HLT) pour les plus fréquents. Cette étape a été réalisable car les événements indésirables étaient codés de manière standardisée avec le dernier niveau de la classification MedDRA (Lowest Level Terms - LLT). Un chainage avec un référentiel permettait de reconstituer les différents niveaux de la classification.

2.1.4. Résultats et discussion

Concernant l'interprétation des principaux résultats, le premier constat est que la mise sur le marché d'un traitement s'accompagne immédiatement d'un fort taux de déclaration pour le médicament en question, mais aussi une diminution du nombre de déclaration des médicaments précédemment utilisés. Ceci témoigne de la vigilance des professionnels de santé à l'égard des nouvelles thérapies dont les effets indésirables et notamment les effets à long terme sont encore peu connus.

L'objectif était d'étudier l'évolution des événements indésirables pour l'ensemble des traitements indiqués dans le mélanome métastatique en incluant les nouveaux traitements avec des modes d'action spécifiques.

Mis à part les effets généraux, les profils de sécurité semblaient bien différents d'une classe thérapeutique à une autre avec des effets très spécifiques pour chacune d'elles, certains bien connus et d'autres un peu moins. Ainsi, les principaux effets spécifiques observés sous chimiothérapies étaient hématologiques, respiratoires, infectieux et vasculaires. Les principaux effets spécifiques étaient psychiatriques et nerveux avec les immunomodulateurs, dermatologiques et ophtalmologiques avec les thérapies ciblées et endocriniens avec les immunothérapies. Finalement, pour cette étude, des éléments intéressants ont été soulevés. Mais il serait intéressant d'étudier plus en détail certains événements indésirables pour identifier plus précisément la manifestation clinique qui se produit.

Concernant la base de données, la structuration était bien faite et la méthodologie de chaînage entre les différentes tables était relativement simple et bien expliquée dans le document fourni lors du téléchargement des tables. De plus, le nombre de cas enregistré dans la base est assez impressionnant, et un certain nombre de cas étaient enregistrés en dehors des Etats-Unis. Les cas de pharmacovigilance enregistré par les laboratoires pharmaceutiques dont le siège est aux Etats-Unis, étaient enregistrés.

La principale limite portait sur le remplissage de la base. Plusieurs étapes de nettoyage de la base ont été nécessaires. Premièrement, la suppression des doublons :

- Identiques, dès lors une seule ligne par identifiant était conservée,
- Identiques mais enregistrés sous différents identifiants (par plusieurs professionnels de santé par exemple), l'identification a porté sur la similarité des principales variables,
- Dans le cas des mises à jour d'un même cas, seule la dernière a été conservée.

Deuxièmement, si les informations sont standardisées pour les événements indésirables, c'était moins simple pour les traitements, certaines erreurs orthographiques, les différentes façons de coder les associations ou encore l'inversion entre la DCI et le nom du médicament ont nécessité un datamanagement. Et bien que les données de toxicités issues des essais cliniques ne soient pas incluses, les traitements étaient enregistrés sous le nom de molécule d'essai clinique.

Une double sélection à la fois sur le traitement et sur l'indication a été réalisée puisque certaines des molécules étaient indiquées pour plusieurs cancers.

Finalement, cette source de données était très intéressante de par son effectif et les informations recueillies. L'accès libre et l'immédiateté d'obtention des données la rendaient d'autant plus attractive. Néanmoins, pour une utilisation plus précise et plus fréquente, un travail de datamanagement automatisé serait un atout considérable. Elle représenterait alors une alternative très prometteuse aux autres bases de pharmacovigilance.

Article publié dans British Journal of Clinical Pharmacology (BJCP)

2.1.5. Résumé

Objectif - L'objectif était de fournir une description des profils de sécurité de toutes les classes de médicaments utilisés dans le traitement du mélanome avancé, à partir du système de notifications des événements indésirables de la Food and Drug Administration des États-Unis, sur la période 2008-2018.

Méthode - La distribution des effets indésirables a été déterminée pour les chimiothérapies, les immunomodulateurs, les thérapies ciblées et les immunothérapies selon la terminologie du Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Résultats - Sur les 25 900 cas de pharmacovigilance récupérés, il a été constaté une forte augmentation du nombre de cas au fil du temps, avec des pics marqués à chaque lancement de nouveaux traitements. Pour les thérapies ciblées, les troubles de la peau (alopécie, dermatite et eczéma) et des yeux (changement structurel de la rétine) étaient particulièrement fréquents par rapport aux autres classes. Pour les immunothérapies, les troubles endocriniens (dysfonctionnements de l'hypothalamus, de la thyroïde et des surrénales) étaient plus fréquents.

Discussion - Cette base de données a permis de détecter les effets indésirables les plus connus des traitements récents du mélanome avancé, mais aussi des réactions moins connues qui devraient être suivies de plus près de manière prospective.

Safety profile of drugs for advanced melanoma: A report based on 2008–2018 US Food and Drug Administration Data

Emilie Casarotto¹  | Pernelle Noize^{1,2} | Louis Létinier^{1,2} | Francesco Salvo^{1,2}  | Anne Pham-Ledard^{1,3} | Mathieu Molimard^{1,2}

¹Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Team Pharmacoepidemiology, UMR 1219, Univ. Bordeaux, Bordeaux, France

²Department of Pharmacology, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France

³Department of Dermatology, Bordeaux University Hospital and Univ. Bordeaux, Bordeaux, France

Correspondence

Pernelle Noize, PharmD, PhD; Service de Pharmacologie médicale, CHU et Université de Bordeaux, Zone Nord Carreire - Bâtiment 1A - Case 36, 146 rue Léo Saignat - 33076, Bordeaux cedex - France.
Email: pernelle.noize@u-bordeaux.fr

We describe the safety profiles of all drug classes used for the treatment of advanced melanoma from the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System over 2008–2018. Adverse reactions reported in 25 900 pharmacovigilance cases are described for chemotherapies, immunomodulators, targeted therapies and immunotherapies. There was a sharp increase in the number of cases over time, with peaks associated with the launch of new treatments. The adverse reactions diversified over time; notably, skin (alopecias, dermatitis) and retinal disorders were frequently associated with targeted therapies and endocrine disorders (hypothalamus, thyroid and adrenal dysfunctions) with immunotherapies. Less well-known reactions were also detected, such as neuropsychiatric disorders with targeted therapies and gastrointestinal ulcers, pneumothorax and pleural effusions with immunotherapies. The findings highlight the need for various health professionals (including medical specialists or trained nurses) to enhance management of complications.

KEYWORDS

immunotherapy, melanoma, molecular targeted therapy, pharmacovigilance

1 | INTRODUCTION

The incidence of melanoma has increased more rapidly than that of most other cancers in the past 50 years.^{1–3} In 2018, there were 300 000 new cases and 60 712 deaths associated with melanoma worldwide.^{4,5} Melanoma is an aggressive malignant tumour that metastasises in about 35% of patients.⁶

Before 2010, antineoplastic chemotherapies and immunomodulators (e.g., interleukin 2 and interferon) were typically used to treat advanced melanoma. Since then, major advances have been made with immunotherapies and targeted therapies individually or in combination. These have improved survival significantly^{7–9} and are the cornerstones of melanoma treatment.^{10–13} The immunotherapies include anti-programmed cell death protein 1 (PD1; nivolumab and pembrolizumab) and anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4; ipilimumab) antibodies. The targeted

therapies encompass BRAF inhibitors (BRAFi; vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) and MEK inhibitors (MEKi; trametinib, cobimetinib, binimetinib).¹⁴

Antineoplastic chemotherapies are toxic to non-neoplastic proliferating cells^{15–18} whereas immunotherapies and targeted therapies are generally considered to have a lower associated risk for nonspecific adverse drug reactions (ADRs) such as gastrointestinal symptoms and myelosuppression. However, the safety profiles of these drugs are unclear due to limited experience with their use.¹⁶ Furthermore, although overall survival may improve, there may be long-term adverse effects. Several studies have been conducted in real-life settings but have focused on specific drugs and outcomes.^{19–21} In parallel with the marked changes in the therapeutic management of advanced melanoma, the overall evolution of the safety profiles of the drugs used should be determined. This would ensure appropriate monitoring of patients. Pharmacovigilance

data are suited to evaluating changes in drug safety profiles because they are collected over time as part of routine clinical practice. We evaluated the safety profiles of all drug classes for advanced melanoma from 2008 to 2018 using pharmacovigilance data.

2 | METHODS

2.1 | Data source

This study was conducted using the US Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS). FAERS is a US federal open-source database containing ADR reports submitted to the FDA.²² The ADRs recorded in FAERS are the result of spontaneous reports made directly by health professionals, lawyers and consumers.²³ Data from clinical trials are not recorded in FAERS.

For each case, the characteristics of the patient (age, sex, region of origin), the ADRs (date of occurrence, seriousness, and terminology according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]), and the drugs involved (name, role in the ADRs, indication) are available. MedDRA terms are classified into 5 hierarchical levels from the system organ class (SOC) to specific medical terms.²⁴

2.2 | Study population

All adult cases of ADRs reported between 2008 and 2018 for suspected or interacting drugs indicated for advanced melanoma according to the US National Cancer Institute²⁵ were selected. Given that melanoma is relatively rare in children and that recent drugs are currently indicated only in adults, paediatric cases were not included.

2.3 | Data analyses

We conducted descriptive analyses irrespective of the number of ADRs reported in each case. This analysis focused on the main characteristics of cases and the evolution of the annual number of cases over the study period, overall and stratified according to the following drug classes: chemotherapies (dacarbazine), immunomodulators (aldesleukin, interferon α -2b, peg-interferon α -2b), immunotherapies (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab), and targeted therapies (binimetinib, cobimetinib, dabrafenib, encorafenib, trametinib, vemurafenib). Immunotherapies were further divided into anti-CTLA4 (ipilimumab) and anti-PD1 (nivolumab and pembrolizumab), and targeted therapies into BRAFi (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) and MEKi (cobimetinib, trametinib and binimetinib). The evolution of the annual number of cases was analysed according to 4 periods defined by the dates of FDA approvals of melanoma drugs:

What is already known about this subject

- New drugs for the treatment of advanced melanoma, including targeted therapies and immunotherapies, have significantly improved survival.
- Use of new drugs must be accompanied by close monitoring of their safety during use in routine clinical practice.
- Large pharmacovigilance databases are well suited for such monitoring, yet no overview of the safety profiles of all drug classes used for advanced melanoma based on pharmacovigilance databases has been published.

What this study adds

- Adverse event reports were studied over time, providing an overview of the evolution of the number and types of pharmacovigilance cases (excluding clinical trials cases) over the last 11 years and including the new treatments marketed during that period.
- By showing the diversification of adverse reactions, this study highlights the need for various health professionals to be involved in the treatment of patients with melanoma.
- The Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database enables real-time evaluation of drug safety profiles.

2008–2011; 2011–2012 (approval of the first anti-CTLA4 and BRAFi agents); 2013–2014 (approval of the first MEKi and anti-PD1 agents); and 2015–2018.

Because each case could include many ADRs, analyses by adverse reaction were conducted. For each drug class and subclass, the distribution according to SOC of all ADRs reported was described. For organ-specific SOCs (i.e. excluding SOCs such as *general disorders or investigations*), ADRs were also described according to the most frequent MedDRA high-level terms (HLTs; i.e. third level).

3 | RESULTS

3.1 | Selection and characteristics of cases

In all, 25 900 cases were considered in this study (FIGURE S1). The most represented age group was 50–64 years (24.5% of cases); >10%

TABLE 1 Main characteristics of cases

Characteristics	n = 25 900	
Age (y)		
Mean (standard deviation)	60.5 (14.56)	
Median	62	
Interquartile range	51–71	
Range	19–114	
Age (y), n (%)		
[0–49]	4038	(15.6)
[50–64]	6355	(24.5)
[65–74]	4807	(18.6)
[75–84]	2613	(10.1)
[85+]	477	(1.8)
Unknown	7610	(29.4)
Sex, n (%)		
Men	13 742	(53.1)
Women	9612	(37.1)
Unknow	2546	(9.8)
Geographic area, n (%)		
North America	13 279	(51.3)
Europe	8493	(32.8)
Asia	2033	(7.8)
Oceania	1051	(4.1)
South America	418	(1.6)
Africa	58	(0.2)
Unknown	568	(2.2)
Suspected class of drug, n (%)*		
Chemotherapies	281	(1.1)
Immunomodulators	884	(3.4)
Targeted therapies	10 650	(41.1)
Immunotherapies	14 509	(56.0)
Serious cases, n (%)		
22 000	(84.9)	
Seriousness criteria, n (%)**		
Hospitalization	10 815	(41.8)
Death	5332	(20.6)
Life-threatening	1233	(4.8)
Disability	655	(2.5)
Other	14 095	(54.5)

*Some cases were registered with more than 1 suspected drug.

**Cases can report more than 1 seriousness criterion.

of cases involved patients aged 75 years or older. Cases were more likely to concern males (53.1 vs 37.1% females). Most cases (84.9%) were classified as serious (20.6% death and 41.8% hospitalisation). Half of the cases were reported from North America and more than 30% were from Europe (Table 1). Over the study period, 281 cases concerned chemotherapies, 884 involved immunomodulators, 10 650 involved targeted therapies and 14 509 were related to immunotherapies.

3.2 | Evolution of the annual number of cases

The number of cases reported annually first increased in 2011, when 517 cases were reported compared to 80 in 2010. The annual number of reported cases increased almost exponentially, and increased markedly in 2015 and 2017, reaching 5962 cases in 2018 (Figure 1A).

The number of cases reported for chemotherapies and immunomodulators remained low over the study period (average of 25 cases per year for chemotherapies and 80 for immunomodulators; Figure 1B). For immunotherapies and targeted therapies, the evolution of the annual number of cases differed between drug subclasses: for immunotherapies, the first increase was observed with anti-CTLA4 around 2010 and increased again around 2013 with the advent of anti-PD1 agents. Since approval, the number of cases reported for combinations of BRAFi and MEKi exceeded that reported for BRAFi only (Figure 1C).

3.3 | Description of ADRs

Between 2008 and 2018, 79 741 individual ADRs were reported, for an average of 3.1 reactions per case safety report.

The distribution of ADRs according to SOCs for each drug class showed that some SOCs were common for all drug classes, particularly *general disorders and administration site conditions* and *gastrointestinal disorders* (Figure 2). Nevertheless, the frequencies of the majority of SOCs varied according to drug class. For chemotherapies, 4 SOCs were frequently identified: *blood and lymphatic disorders* (10.1 vs 2.7–4.6% for other drug classes), *respiratory, thoracic and mediastinal disorders* (7.4 vs 3.3–4.9%), *infections and infestations* (8.1 vs 3.3–5.5%), and *vascular disorders* (4.9 vs 1.9–3.1%). *Nervous system disorders* (8.8 vs 5.2–6.7%) and *psychiatric disorders* (5.1 vs 1.5–1.9%) were frequently reported for immunomodulators. For targeted therapies, *skin and subcutaneous tissue disorders* were particularly frequent (11.5 vs 2.5–7.3%) as were *eye disorders* (3.5 vs 0.7–1.8%). Finally, *endocrine disorders* were more important for immunotherapies than for other drug classes (5.1 vs 0.3–0.9%; Figure 2).

For targeted therapies and immunotherapies, the most frequent MedDRA HLTs used to code ADRs for organ-specific SOCs are shown in Figure 3. Among the ADRs reported for targeted therapies, dermatological disorders (alopecias, dermatitis and eczema, photosensitivity conditions, hyperkeratoses, acnes, exfoliative conditions, and panniculitis), apocrine and exocrine gland disorders and eye disorders such as retinal structural change, were the most frequent. In addition, other reactions related to the nervous system (paraesthesias and dysaesthesias, seizures), cardiac disorders (heart failures, rate and rhythm disorders), and psychiatric disorders (confusion and disorientation) were observed. For immunotherapies, endocrine disorders were frequently reported, comprising hypothalamic and pituitary disorders, thyroid function

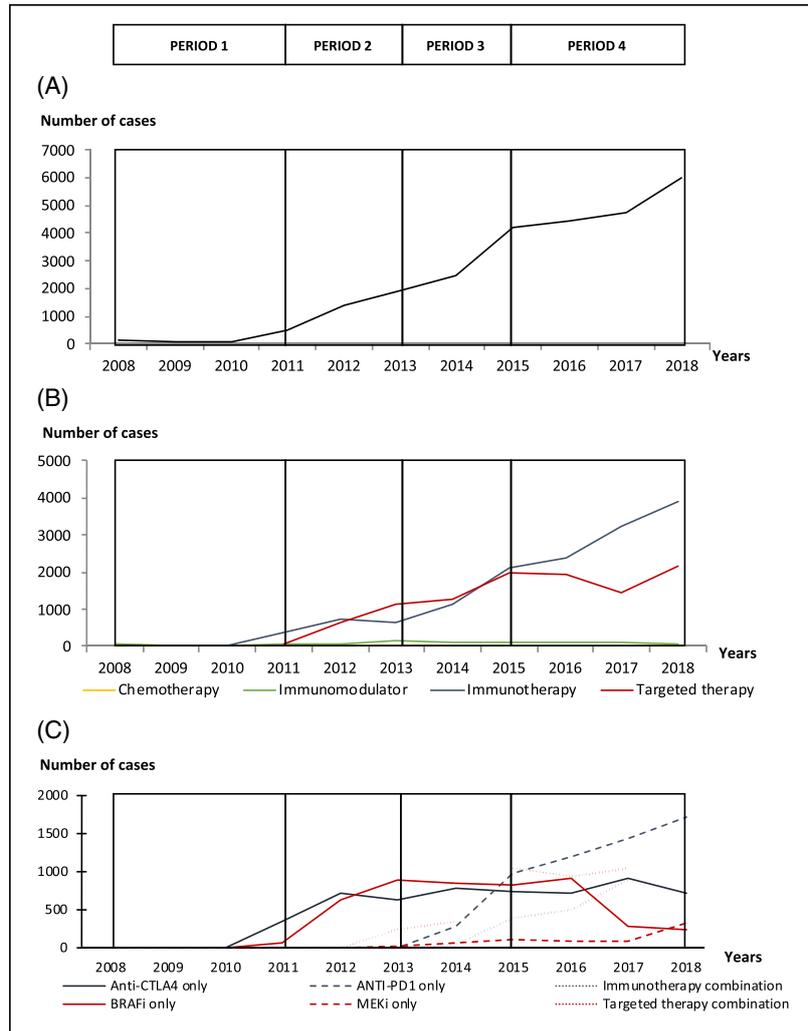


FIGURE 1 Evolution of the annual number of individual case safety reports over the 2008–2018 period (A) overall, (B) according to drug classes and (C) according to subclasses among immunotherapies and targeted therapies

disorders including thyroiditis, and adrenal cortical hypofunctions. Other HLTs were frequently related to gastrointestinal disorders (colitis, intestinal ulcers and perforation, pancreatitis), respiratory disorders (lower respiratory tract inflammatory and immunological conditions, parenchymal lung disorders, pneumothorax, pleural effusions), and other SOCs (diabetes and arthropathies; Figure 3).

4 | DISCUSSION

This study made use of the FAERS database, which provides open access to data on all pharmacovigilance cases worldwide reported to the FDA. The size of the database enabled us to conduct the largest study to date on the safety of drugs used for advanced melanoma. We examined 25 900 cases; additionally, there were

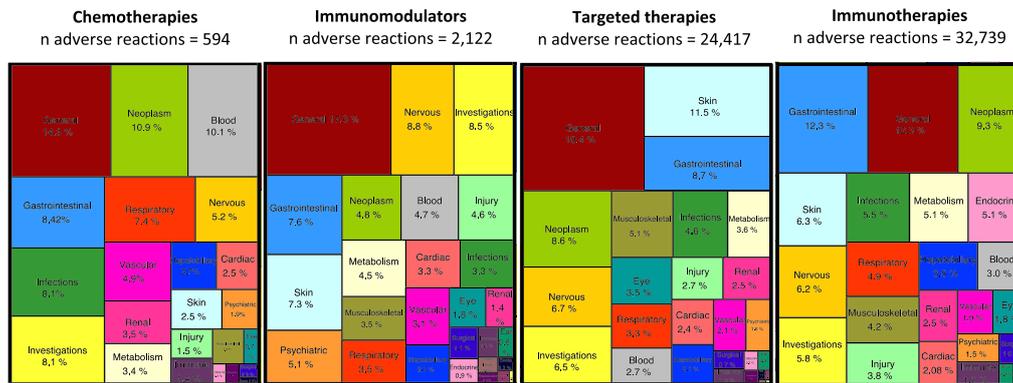


FIGURE 2 Distribution of adverse reactions for each drug class according to system organ classes of the MedDRA terminology

many cases for each drug class. The availability of post-2008 data allowed us to evaluate the changes in the number and profile of ADRs associated with the recent revolution in melanoma treatment.

A marked increase in the number of cases reported annually was observed at the date of each treatment marketing authorisation. Almost all cases involved immunotherapies or targeted therapies. This phenomenon shows the involvement of healthcare professionals in the spontaneous reporting of ADRs after their launch and before their safety profile is established. The increase in the number of reported cases over time is also explained by a longer duration of treatment exposure due to prolonged survival of melanoma patients (i.e. 3–4 years at the metastatic stage vs 6 months before 2011). The safety profile varies according to the type of treatment. For each drug class studied, some ADRs are known from the literature. For chemotherapies, most concern manifestations of defence systems such as myelosuppression and immunosuppression leading to infection.²⁶ Immunomodulators induce neuropsychiatric effects.²⁷ Targeted therapies are frequently associated with dermatological and ocular ADRs.^{28,29} With immunotherapies, immune-related ADRs such as endocrine disorders can occur, in particular, hypophysitis and thyroid dysfunction.³⁰ A study of the Italian pharmacovigilance database on ADRs related to immune checkpoint inhibitors yielded similar results regarding the most frequent SOCs (*general disorders and administration site conditions* [14%], *gastrointestinal disorders* [12%], and *skin and subcutaneous tissue disorders* [10%]).³¹ Nevertheless, several rare reactions were identified; e.g. convulsions, confusion and disorientation in patients using targeted therapies and gastrointestinal ulcers, pneumothorax and pleural effusions with immunotherapies. These ADRs are not well documented; few case reports have been published. For instance, cases of patients with melanoma or lung cancer developing acute encephalopathy

secondary to treatment with BRAFi (inducing acute confusion).³² A case of pneumothorax occurred shortly after nivolumab infusion and was therefore likely to be due to lymphangioleiomyomatosis.³³ Recurrent pleural effusions in patients with lung cancer treated with nivolumab were also described.³⁴ Such observations require further investigation and call for continued monitoring of these drugs to maintain patient safety and a favourable benefit/risk ratio.

Pharmacovigilance databases operate on spontaneous reporting; therefore, the actual number of cases is generally underestimated.³⁵ This is supported by the finding that most of the reported cases were serious and concerned the most recent drugs, indicating massive under-reporting of non-serious cases and of cases concerning old drugs with an established safety profile.^{35,36} FAERS data cannot be used to estimate the prevalence or incidence of ADRs because not all cases are reported and information on the total number of patients exposed to the medication is occasionally not available. Data may also be missing or the information on the reported reactions may be imprecise. In particular, without access to the narrative description of cases, it was difficult to characterise the ADRs. Nonetheless, pharmacovigilance data are useful for early detection of safety signals prior to risk quantitation by population-based pharmacoepidemiological studies.

In conclusion, we provide an overview of a decade of pharmacovigilance of drugs used for advanced melanoma. The open-access FAERS database provides real-time safety information on drugs, including on less well-known reactions associated with immunotherapies or targeted therapies, which should be characterised further. The considerable changes in the safety profiles of drugs used for advanced melanoma suggest a need for better coordination of health professionals (including medical specialists or trained nurses) to improve management of treatment complications.

Targeted therapies			Immunotherapies	
	Rashes, eruptions and exanthems NEC Dermal and epidermal conditions NEC Pruritus NEC Alopecia Dermatitis ascribed to specific agent Photosensitivity and photodermatosis conditions Erythemas Bullous conditions Hyperkeratoses Acnes Exfoliative conditions Panniculitides Apocrine and eccrine gland disorders Dermatitis and eczema	+		Diarrhoea (excl infective) Colitis (excl infective) Nausea and vomiting symptoms Gastrointestinal and abdominal pains Gastrointestinal inflammatory disorders NEC Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC Intestinal ulcers and perforation NEC Acute and chronic pancreatitis
	Nausea and vomiting symptoms Diarrhoea (excl infective) Gastrointestinal and abdominal pains Gastrointestinal signs and symptoms NEC Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC			Rashes, eruptions and exanthems NEC Pruritus NEC Dermal and epidermal conditions NEC Hypopigmentation disorders Bullous conditions
	Headaches NEC Neurological signs and symptoms NEC Disturbances in consciousness NEC Paraesthesias and dysaesthesias Seizures and seizure disorders NEC Sensory abnormalities NEC Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents			Hypothalamic and pituitary disorders NEC Thyroid hypofunction disorders Adrenal cortical hypofunctions Thyroid hyperfunction disorders Acute and chronic thyroiditis Anterior pituitary hypofunction
	Joint related signs and symptoms Musculoskeletal and connective tissue pain and discomfort Muscle pains			Appetite disorders Total fluid volume decreased Diabetes mellitus (incl subtypes) Sodium imbalance Potassium imbalance
	Hepatocellular damage and hepatitis NEC Cholestasis and jaundice			Breathing abnormalities Lower respiratory tract inflammatory and immunologic conditions Coughing and associated symptoms Parenchymal lung disorders NEC Pneumothorax and pleural effusions NEC
	Lower respiratory tract and lung infections Sepsis, bacteraemia, viraemia and fungaemia NEC Infections NEC Urinary tract infections			Headaches NEC Disturbances in consciousness NEC Neurological signs and symptoms NEC Peripheral neuropathies NEC Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents
	Visual disorders NEC Iris and uveal tract infections, irritations and inflammations Retinal structural change, deposit and degeneration Ocular disorders NEC			Musculoskeletal and connective tissue pain and discomfort Joint related signs and symptoms Arthropathies NEC Muscle weakness conditions Muscle pains
	Appetite disorders Total fluid volume decreased			Hepatocellular damage and hepatitis NEC Hepatic enzymes and function abnormalities Hepatic and hepatobiliary disorders NEC
	Anaemias NEC Neutropenias Leukopenias NEC Thrombocytopenias			Lower respiratory tract and lung infections Sepsis, bacteraemia, viraemia and fungaemia NEC Infections NEC Urinary tract infections
	Breathing abnormalities Coughing and associated symptoms Upper respiratory tract signs and symptoms			Anaemias NEC Thrombocytopenias
	Renal failure and impairment			Renal failure and impairment
	Heart failures NEC Supraventricular arrhythmias Rate and rhythm disorders NEC			Visual disorders NEC Iris and uveal tract infections, irritations and inflammations
	Confusion and disorientation			Vascular hypotensive disorders
	Vascular hypotensive disorders			Supraventricular arrhythmias

FIGURE 3 Most frequent high-level terms of the MedDRA terminology used for adverse reactions reported with targeted therapies and immunotherapies in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database (human organs glyph created by Laymik from the noun project). NEC, not elsewhere classified

ACKNOWLEDGEMENTS

This work is part of a PhD programme supported by MSD France and the *Association Nationale de la Recherche et de la Technologie* (ANRT). This work did not receive any specific funding.

COMPETING INTERESTS

Anne Pham-Ledard: financial support for meeting participation (BMS, MSD).

CONTRIBUTORS

Emilie Casarotto, Pernelle Noize, Mathieu Molimard: conception and design of the work. Emilie Casarotto, Pernelle Noize: acquisition of the data. Emilie Casarotto: analyses of the data. All authors: interpretation of the data. Emilie Casarotto, Pernelle Noize: drafting of the work.

All authors: critical revision for important intellectual content and final approval of the version to be published.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are openly available at the FDA website at <https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>. All ASCII files from Q1 2008 to Q4 2018 have been extracted.

ORCID

Emilie Casarotto  <https://orcid.org/0000-0003-1891-417X>

Francesco Salvo  <https://orcid.org/0000-0003-3210-7171>

REFERENCES

- Matthews NH, Li W-Q, Qureshi AA, Weinstock MA, Cho E. Epidemiology of Melanoma. In: Ward WH, Farma JM, eds. *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy*. Codon Publications; 2017 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481862/>
- Rigel DS, Carucci JA. Malignant melanoma: Prevention, early detection, and treatment in the 21st century. *CA Cancer J Clin*. 2000;50(4): 215-236. <https://doi.org/10.3322/canjclin.50.4.215>
- Guy GP, Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LC. Vital Signs: Melanoma Incidence and Mortality Trends and Projections – United States, 1982–2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(21):591-596.
- American institute for Cancer Research. Worldwide cancer data. Published August 6, 2018. Accessed July 2, 2019. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/worldwide-cancer-data>
- Globocan. Melanoma of skin. Accessed July 2, 2019. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/16-Melanoma-of-skin-fact-sheet.pdf>
- Essner R, Lee JH, Wanek LA, Itakura H, Morton DL. Contemporary Surgical Treatment of Advanced-Stage Melanoma. *Arch Surg*. 2004;139(9):961-967. <https://doi.org/10.1001/archsurg.139.9.961>
- Lorentzen HF. Targeted therapy for malignant melanoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2019;46:116-121. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.05.010>
- Herzberg B, Fisher DE. Metastatic Melanoma and immunotherapy. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2016;172:105-110. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.07.006>
- Khattak M, Fisher R, Turajlic S, Larkin J. Targeted therapy and immunotherapy in advanced melanoma: an evolving paradigm. *Ther Adv Med Oncol*. 2013;5(2):105-118. <https://doi.org/10.1177/1758834012466280>
- Wilkes GM. Targeted Therapy: Attacking Cancer with Molecular and Immunological Targeted Agents. *Asia-Pac J Oncol Nurs*. 2018;5(2): 137-155. https://doi.org/10.4103/apjon.apjon_79_17
- Papaioannou NE, Beniata OV, Vitsos P, Tsitsilonis O, Samara P. Harnessing the immune system to improve cancer therapy. *Ann Transl Med*. 2016;4(14):261. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.04.01>
- Karachi A. Immunotherapy for Treatment of Cancer. In: Streba L, Gheonea DI, Schenker M, ed. *Current Trends in Cancer Management*. IntechOpen; November 5th 2018. <https://doi.org/10.5772/intechopen.81150>. Available from: <https://www.intechopen.com/books/current-trends-in-cancer-management/immunotherapy-for-treatment-of-cancer>
- Lee CS, Cragg M, Glennie M, Johnson P. Novel antibodies targeting immune regulatory checkpoints for cancer therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(2):233-247. <https://doi.org/10.1111/bcp.12164>
- Bomar L, Senithilnathan A, Ahn C. Systemic Therapies for Advanced Melanoma. *Dermatol Clin*. 2019;37(4):409-423. <https://doi.org/10.1016/j.det.2019.05.001>
- Plenderleith IH. Treating the Treatment: Toxicity of Cancer Chemotherapy. *Can Fam Physician*. 1990;36:1827-1830.
- Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, et al. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care*. 2017;21(1):89. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1678-1>
- Canadian Cancer Society. Side effects of chemotherapy. www.cancer.ca. Accessed September 11, 2019. <https://www.cancer.ca:443/en/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/chemotherapy/side-effects-of-chemotherapy/?region=on>
- Ingrand I, Defossez G, Lafay-Chebassier C, et al. Serious adverse effects occurring after chemotherapy: A general cancer registry-based incidence survey. *Br J Clin Pharmacol*. Published online. October 28, 2019;86(4):711-722. <https://doi.org/10.1111/bcp.14159>
- Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):134. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0617-x>
- Fang T, Maberley DA, Etmnan M. Ocular adverse events with immune checkpoint inhibitors. *J Curr Ophthalmol*. 2019;31(3):319-322. <https://doi.org/10.1016/j.joco.2019.05.002>
- Salem J-E, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 2018;19(12): 1579-1589. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30608-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30608-9)
- FAERS Quarterly Data Extract Files. Accessed June 10, 2020. <https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>
- FDA. Questions and Answers on FDA's Adverse Event Reporting System (FAERS). Published May 22, 2019. Accessed February 14, 2020. <http://www.fda.gov/drugs/surveillance/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers>
- Giese P. H004 - MedDRA- Beyond that basic AE report. How SMQs and MedDRA structure can enhance reporting. :10.
- National Cancer Institute. Drugs Approved for Melanoma. Published May 16, 2011. Accessed July 2, 2019. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/melanoma>
- Baldo P, Fornasier G, Ciolfi L, Sartor I, Francescon S. Pharmacovigilance in oncology. *Int J Clin Pharmacol*. 2018;40(4):832-841. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0706-9>
- Sosman JA, Aronson FR, Sznol M, et al. Concurrent phase I trials of intravenous interleukin 6 in solid tumor patients: reversible dose-limiting neurological toxicity. *Clin Cancer Res*. 1997;3(1):39-46.

2.2. Étude de l'évolution de la prise en charge des patients atteints d'un mélanome métastatique en France et de leur survie globale entre 2008 et 2017 – DACOTA

2.2.1. Contexte

Le contexte de cette étude était celui d'une évolution rapide des connaissances cliniques du mélanome avancé (non résecable et métastatique) sur un court laps de temps ces dernières années, engendrant : la commercialisation de nombreux médicaments avec des modes d'actions différents et des modalités d'administration différentes et qui impliquaient à la fois les milieux ambulatoires et hospitaliers. Les pratiques de prises en charge avaient donc été complètement modifiées à plusieurs reprises au cours des dix dernières années. A ce jour, l'arsenal thérapeutique comporte toujours des chimiothérapies cytotoxiques, mais aussi des thérapies ciblées et des immunothérapies qui peuvent être utilisées en monothérapie ou association.

Pour permettre aux professionnels de santé, de traiter les patients de manière homogène sur l'ensemble du territoire national tout en apportant la meilleure approche thérapeutique aux vues des connaissances actuelles, l'Institut National du Cancer (INCa) et la Société Française de Dermatologie (SFD), se sont efforcés d'apporter des recommandations de bonnes pratiques, prenant en compte le profil clinique des patients comme le statut mutationnel BRAF notamment et la présence de métastases cérébrales. Un premier document issu de leur collaboration a été publié en 2013 et actualisé en 2017 pour prendre en compte la mise à disposition de nouveaux médicaments. Ces recommandations abordaient plusieurs questions dont le traitement systémique du mélanome métastatique non résecable et le choix des médicaments de 1^{ère} et 2^{ème} intention à utiliser en fonction des profils patients pour finalement proposer des algorithmes décisionnels.

Les questions qui se posaient étaient : comment se sont adaptés les cliniciens pour prendre en charge au mieux les patients ? Quelles ont été les répercussions de la commercialisation de ces médicaments dans la pratique courante ? Comment a évolué la prise en charge des patients concernés en termes de séquence thérapeutique, incluant le choix et la durée des traitements, etc ...Et enfin, quelles ont été les répercussions sur la survie globale des patients ?

2.2.2. Objectifs

Premièrement, il s'agissait de décrire l'évolution des stratégies thérapeutiques utilisées en France entre 2008 et 2017 pour la prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique. Deuxièmement, d'estimer les coûts de prise en charge de ces patients et leur évolution par poste de dépenses au cours du temps. Il s'agissait enfin, de décrire l'évolution de la survie globale.

2.2.3. Méthode

Pour répondre aux objectifs de cette étude, la volonté était d'inclure dans l'étude tous les patients avec un mélanome métastatique entre 2008 et 2017 en France. Une extraction des données a été réalisée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie et mise à disposition sur un espace projet du portail SNDS. Pour permettre une étude de l'exhaustivité des patients français atteints de cette pathologie, une analyse sur les données du Système National des Données de Santé a été menée.

Pour pallier l'absence de données cliniques précises concernant la pathologie, les proxis suivants ont été utilisés pour sélectionner les patients :

- Tous les patients devaient avoir au moins un code CIM10 C43 « mélanome malin de la peau »,
- Et avoir au moins un des codes C77 « Tumeur maligne des ganglions lymphatiques, secondaire et non précisée », C78 « Tumeur maligne secondaire des organes respiratoires et digestifs », ou C79 « Tumeur maligne secondaire de sièges autres et non précisés » survenant après la détection du premier code de mélanome avec une tolérance jusqu'à 30 jours avant,

Les codes CIM 10 d'intérêt ont été recherchés, parmi les données d'Affections de Longues Durées (ALD) de l'Assurance Maladie et parmi les données d'hospitalisations (tous PMSI confondu : MCO, HAD, SSR et PSY).

- Si le mélanome pouvait être prévalent dans cette étude, pour permettre une description de la prise en charge thérapeutique du stade métastatique, le code de cancer secondaire devait lui être incident pour permettre d'identifier la première ligne de traitement, aussi seuls les patients pour lesquels le premier code C77, C78 ou C79 survenait après 2008 étaient inclus dans l'étude.
- Le mélanome étant relativement rare pendant l'enfance, seuls les patients adultes au moment du diagnostic ont été inclus,
- Seuls les bénéficiaires du régime général de l'Assurance Maladie ont été inclus,
- Les patients pour lesquels plusieurs cancers étaient enregistrés avant la date de cancer secondaire (ou métastases) n'ont pas été inclus en raison de l'impossibilité de distinguer les patients avec réellement plusieurs cancers, des patients pour lesquels un site métastatique aurait été enregistré comme un cancer primitif.

Une analyse transversale répétée a été réalisée chaque année entre 2008 et 2017 pour décrire l'évolution sur dix ans du nombre de patients avec un mélanome métastatique nouvellement diagnostiqué.

Les caractéristiques des patients incluant les quelques informations socio démographiques, médicales et thérapeutiques disponibles dans le SNDS ont été décrites.

Pour l'analyse transversale, seul le traitement de première intention a été décrit. Les traitements d'intérêts étaient, le code Z511 pour séance de chimiothérapie, les délivrances de thérapies ciblées (vémurafénib, dabrafénib, tramétinib, cobimétinib) ou les injections d'immunothérapies (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab). La règle de décision choisie sur avis clinique était qu'un traitement de première ligne était administré / délivré entre -30 jours et +60 jours autour de la date du diagnostic du stade métastatique. Passé ce délai, les traitements identifiés n'ont pas été considérés comme des traitements de première intention. Les traitements ont été définis

concomitants / en association dès lors qu'ils étaient administrés lors d'un même séjour à l'hôpital ou qu'ils étaient prescrits le même jour pour les traitements délivrés en ville.

Certaines analyses ont été réalisées en sous-groupes selon l'identification de traitements systémiques au cours du suivi. Les modalités étaient les suivantes : pas de traitement systémique identifié, au moins un traitement identifié à distance du diagnostic du stade métastatique et un traitement de première intention identifié.

Par la suite quatre cohortes ont été identifiées selon l'année de diagnostic du mélanome métastatique : 2008-2010, 2011-2012, 2013-2014 et 2015-2017. Les caractéristiques des patients ont été décrites. Parmi les patients avec deux ans de suivi, la survie globale a été estimée.

Les variables qualitatives étaient décrites en termes d'effectif et de pourcentage. Les variables quantitatives étaient décrites en termes, de moyenne, d'écart-type, de médiane, de minimum et de maximum. Une analyse de survie par la méthode de Kaplan Meier a été réalisée pour estimer la survie globale.

2.2.4. Résultats

Au total, 179 322 patients avec un mélanome ont été identifiés entre 2008 et 2017 dans le PMSI. Parmi eux, 41 427 patients avaient un mélanome métastatique dont 31 932 pour lesquels le mélanome était incident. Après restriction sur l'âge et le régime général il restait un échantillon de 22 233 patients, et parmi eux seulement 13 104 n'avaient pas d'autre cancer précédent le mélanome métastatique et ont été inclus dans l'étude.

Les patients ont été répartis en trois groupes selon l'identification de traitements systémiques du mélanome : 5862 patients pour lesquels aucun traitement d'intérêt n'a pu être identifié, 4388 patients pour lesquels le ou les traitement(s) ont été identifiés à plus de deux mois de la date du diagnostic du stade métastatique et 2854 pour lesquels un traitement considéré de première ligne a pu être identifié (Figure 14).

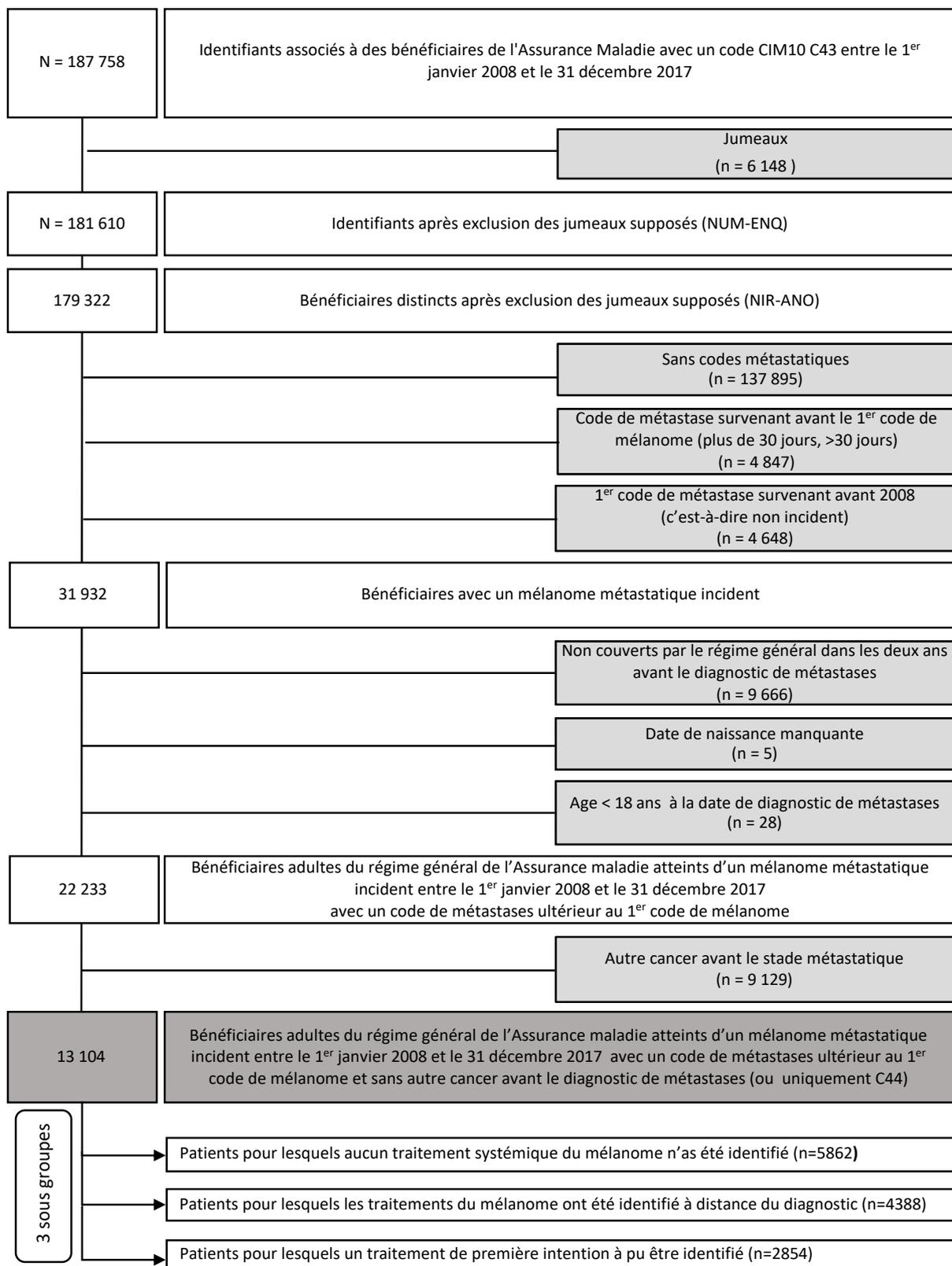


Figure 14. Flow chart étude DACOTA : sélection des bénéficiaires adultes du régime générale atteints d'un mélanome métastatique incident (sans autre cancer en amont). N=13 104

Entre 2008 et 2017, le nombre de patients nouvellement diagnostiqués avec un mélanome métastatique incident (en accord avec les autres critères d'inclusion) est passé de 962 soit environ 7% des patients diagnostiqués sur l'ensemble de la période à 1 518 (soit presque 12%) (Figure 15).

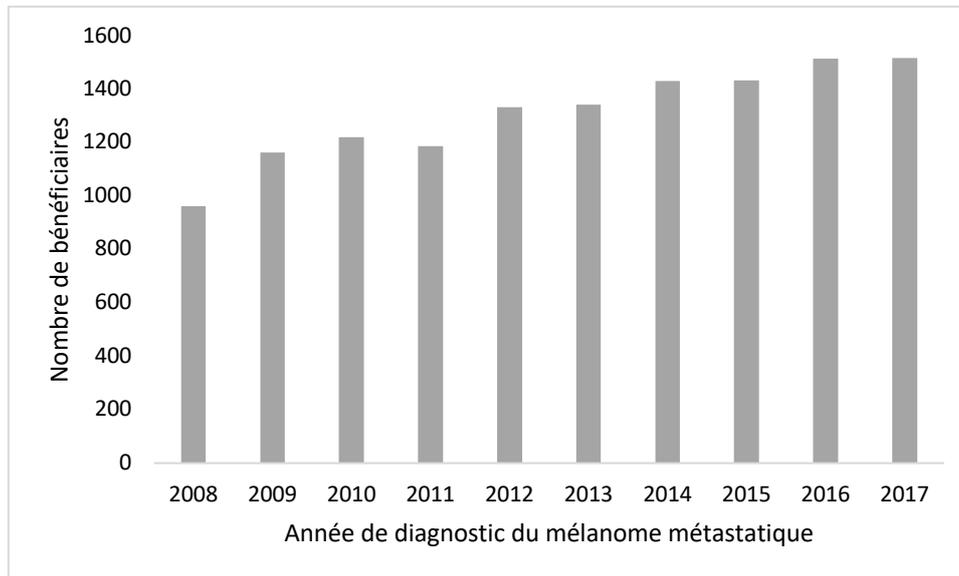


Figure 15. Répartition des patients inclus dans l'étude DACOTA en fonction de l'année de diagnostic du mélanome métastatique (soit l'année d'enregistrement du premier code de métastase dans le SNDS) N=13 104.

Chez 5 862 patients (45%) aucun traitement indiqué dans la prise en charge du mélanome n'a été retrouvé pendant la période d'étude. Parmi les 55% de patients restants (avec au moins un traitement), un traitement de première ligne (selon la définition choisie) a pu être identifié pour 2 854 patients, soit 22% des patients. Pour les 4 388 patients restants, le ou les traitement(s) ont été identifiés à des dates considérées comme trop éloignées du diagnostic pour être considérées comme des traitements de première intention.

Les caractéristiques des patients ont été décrites au sein de ces trois catégories (Tableau 9 – Tableau 10).

La proportion d'hommes dans les deux groupes de patients avec traitement était plus importante que dans le groupe de patients sans traitements identifiés. Les patients sans traitements identifiés étaient plus âgés que les patients avec un traitement de première ligne, eux-mêmes plus âgés que les patients avec un traitement identifié à distance du diagnostic. Il ne semblait pas y avoir de différence concernant la proportion de patients de moins de 65 ans affiliés à la CMUC au sein des groupes.

Tableau 9. Caractéristiques socio démographiques des patients inclus dans l'étude dans la cohorte globale et par sous-groupes selon l'identification de traitements d'intérêt).

	Population (N=13104)	Patients sans traitement identifié (n=5862)	Patients sans traitement de 1 ^{ère} ligne identifié (n=4388)	Patients avec un traitement de 1 ^{ère} ligne identifié (n=2854)	P-val
Sexe, n (%)					<0,0001
Hommes	6822 (52,06)	2848 (48,58)	2401 (54,72)	1573 (55,12)	
Femmes	6282 (47,94)	3014 (51,42)	1987 (45,28)	1281 (44,88)	
Age au diagnostic en années					<0,0001
Moyenne (écart type)	66 (16)	69 (17)	62 (15)	65 (15)	
Médiane	67	71	64	67	
Q1 – Q3	54 – 79	58 – 82	51 – 74	54 – 77	
Min - Max	18 - 103	18 – 103	18 – 95	18 -98	
Age au diagnostic, classes					<0,0001
<35	507 (3,87)	211 (3,6)	196 (4,47)	100 (3,5)	
[35-45[1099 (8,39)	405 (6,91)	462 (10,53)	232 (8,13)	
[45-55[1723 (13,15)	618 (10,54)	704 (16,04)	401 (14,05)	
[55-65[2385 (18,2)	904 (15,42)	950 (21,65)	531 (18,61)	
[65-75[2900 (22,13)	1168 (19,92)	1039 (23,68)	693 (24,28)	
[75-85[2934 (22,39)	1455 (24,82)	833 (18,98)	646 (22,63)	
85+	1556 (11,87)	1101 (18,78)	204 (4,65)	251 (8,79)	
Affiliation à la CMUC*, n (%)	215 (3,76)	80 (3,74)	83 (3,59)	52 (4,11)	0,3440

*(parmi les patients <65 ans)

Tableau 10. Identification de la présence d'autres ALD que le cancer dans les deux ans précédant le diagnostic n=13104

	Population (N=13104)	Patients sans traitement identifié (n=5862)	Patients sans traitement de 1 ^{ère} ligne identifié (n=4388)	Patients avec un traitement de 1 ^{ère} ligne identifié (n=2854)	P-val
Présence d'au moins une ALD dans les 2 ans avant le diagnostic, n (%)	4640 (35,41)	2328 (39,71)	1337 (30,47)	975 (34,16)	<0,0001
Type d'ALD, n (%)					<0,0001
1 - Accident vasculaire cérébral invalidant	304 (2,32)	165 (2,81)	74 (1,69)	65 (2,28)	
2 - Aplasie médullaire et autres cytopénies chroniques	16 (0,12)	7 (0,12)	2 (0,05)	7 (0,25)	
3 - Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques	379 (2,89)	192 (3,28)	111 (2,53)	76 (2,66)	
5 - Insuffisance cardiaque grave, cardiopathies ...	900 (6,87)	498 (8,50)	183 (4,17)	219 (7,67)	
6 - Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses	72 (0,55)	28 (0,48)	27 (0,62)	17 (0,60)	
7 - Déficit immunitaire primitif grave	23 (0,18)	8 (0,14)	5 (0,11)	10 (0,35)	
8 - Diabète de type 1 et diabète de type 2	1500 (11,45)	713 (12,16)	474 (10,80)	313 (10,97)	
9 - Formes graves des affections neurologiques et musculaires	119 (0,91)	55 (0,94)	41 (0,93)	23 (0,81)	
11 - Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves	17 (0,13)	12 (0,20)	4 (0,09)	1 (0,04)	
12 -Hypertension artérielle sévère	971 (7,41)	508 (8,67)	272 (6,20)	191 (6,69)	
13 - Maladie coronaire	865 (6,60)	435 (7,42)	242 (5,52)	188 (6,59)	
14 - Insuffisance respiratoire chronique grave	187 (1,43)	98 (1,67)	51 (1,16)	38 (1,33)	
15 - Maladie d'Alzheimer et autres démences	169 (1,29)	139 (2,37)	9 (0,21)	21 (0,74)	
16 - Maladie de Parkinson	101 (0,77)	68 (1,16)	14 (0,32)	19 (0,67)	
17 -. Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé	28 (0,21)	13 (0,22)	12 (0,27)	3 (0,11)	
18 -. Mucoviscidose	1 (0,01)	0 (0,00)	1 (0,02)	0 (0,00)	
19 - Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif	115 (0,88)	66 (1,13)	25 (0,57)	24 (0,84)	
20 - Paraplégie	14 (0,11)	5 (0,09)	5 (0,11)	4 (0,14)	
21 – Vascularites, lupus érythémateux systémique, sclérodermie systémique	40 (0,31)	17 (0,29)	14 (0,32)	9 (0,32)	
22 - Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave	126 (0,96)	51 (0,87)	44 (1,00)	31 (1,09)	
23 - Affections psychiatriques de longue durée	511 (3,90)	242 (4,13)	171 (3,90)	98 (3,43)	
24 - Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn	39 (0,30)	21 (0,36)	12 (0,27)	6 (0,21)	
25 - Sclérose en plaques	24 (0,18)	16 (0,27)	7 (0,16)	1 (0,04)	
26 - Scoliose structurale évolutive	4 (0,03)	4 (0,07)	0 (0,00)	0 (0,00)	
27 - Spondylarthrite ankylosante grave	32 (0,24)	11 (0,19)	15 (0,34)	6 (0,21)	
28 - Suites de transplantation d'organe	8 (0,06)	5 (0,09)	1 (0,02)	2 (0,07)	
29 - Tuberculose active, lèpre	10 (0,08)	6 (0,10)	2 (0,05)	2 (0,07)	

Davantage de patients du groupe « sans traitements » présentaient au moins une ALD autre que le cancer dans les deux ans précédant le diagnostic du stade métastatique (environ 40% en comparaison à 30% dans le groupe avec un traitement à distance et à 34% dans le groupe avec un traitement de première intention). Dans le groupe « sans traitement », les patients avaient plus fréquemment un diabète (ALD 8) ; de l'hypertension artérielle sévère (ALD 12) ; des maladies coronaires (ALD 13) ; une démence (ALD15) ; une maladie de Parkinson (ALD 16) et des néphropathies (ALD 19). Dans le groupe avec un traitement à distance du diagnostic, les patients avaient moins d'insuffisances cardiaques graves (ALD 5) en comparaison aux deux autres sous-groupes (Tableau 10).

Tableau 11. Caractéristiques socio démographiques des patients inclus dans l'étude dans la cohorte globale et par sous-groupes selon la date du mélanome métastatique n =13104

	2008 - 2010 (n=3345)	2011 – 2012 (n=2520)	2013 – 2014 (n=2772)	2017 - 2017 (n=4467)	P-val
Sexe, n (%)					0,0963
Hommes	1714 (51,24)	1281 (50,83)	1436 (51,80)	2391 (53,53)	
Femmes	1631 (48,76)	1239 (49,17)	1336 (48,20)	2076 (46,47)	
Age au diagnostic en années					<0,0001
Moyenne (écart type)	64 (16)	65 (16)	66 (16)	67 (16)	
Médiane	65	66	67	69	
Q1 – Q3	53 - 77	53 - 78	55 – 79	56 – 80	
Min - Max	18 - 102	18 – 101	19 – 100	18 -103	
Age au diagnostic, classes					<0,0001
<35	151 (4,51)	105 (4,17)	110 (3,97)	141 (3,16)	
[35-45[331 (9,90)	247 (9,80)	199 (7,18)	322 (7,21)	
[45-55[459 (13,72)	326 (12,94)	362 (13,06)	576 (12,89)	
[55-65[701 (20,96)	482 (19,13)	516 (18,61)	686 (15,36)	
[65-75[664 (19,85)	532 (21,11)	629 (22,69)	1075 (24,07)	
[75-85[720 (21,52)	543 (21,55)	631 (22,76)	1040 (23,28)	
85+	319 (9,54)	285 (11,31)	325 (11,72)	627 (14,04)	
Affiliation à la CMUC*, n (%)	61 (3,71)	36 (3,10)	47 (3,96)	71 (4,12)	0,1687

Tableau 12. Identification de la présence d'autres ALD que le cancer dans les deux ans précédant le diagnostic (selon l'année de diagnostic du mélanome métastatique) n=13104

	2008 - 2010 (n=3345)	2011 - 2012 (n=2520)	2013 - 2014 (n=2772)	2017 - 2017 (n=4467)	P-val
Présence d'au moins une ALD dans les 2 ans avant le diagnostic, n (%)	1044 (31,2)	852 (33,8)	1002 (36,1)	1742 (37,5)	<0,0001
Type d'ALD, n (%)					<0,0001
1 - Accident vasculaire cérébral invalidant	56 (1,7)	51 (2,0)	67 (2,4)	130 (2,9)	
2 - Aplasie médullaire et autres cytopénies chroniques	3 (0,1)	3 (0,1)	3 (0,1)	7 (0,2)	
3 - Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques	90 (2,7)	60 (2,4)	76 (2,7)	153 (3,4)	
5 - Insuffisance cardiaque grave, cardiopathies ...	151 (4,5)	147 (5,8)	185 (6,7)	417 (9,3)	
6 - Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses	13 (0,4)	10 (0,4)	21 (0,8)	28 (0,6)	
7 - Déficit immunitaire primitif grave	5 (0,1)	3 (0,1)	5 (0,2)	10 (0,2)	
8 - Diabète de type 1 et diabète de type 2	308 (9,2)	291 (11,5)	320 (11,5)	581 (13,0)	
9 - Formes graves des affections neurologiques et musculaires	29 (0,9)	17 (0,7)	27 (1,0)	46 (1,0)	
11 - Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves	3 (0,1)	3 (0,1)	3 (0,1)	8 (0,2)	
12 -Hypertension artérielle sévère	277 (8,3)	208 (8,3)	181 (6,5)	305 (6,8)	
13 - Maladie coronaire	168 (5,0)	144 (5,7)	188 (6,8)	365 (8,2)	
14 - Insuffisance respiratoire chronique grave	53 (1,6)	35 (1,4)	33 (1,2)	66 (1,5)	
15 - Maladie d'Alzheimer et autres démences	30 (0,9)	26 (1,0)	44 (1,6)	69 (1,5)	
16 - Maladie de Parkinson	21 (0,6)	15 (0,6)	25 (0,9)	40 (0,9)	
17 - Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé	4 (0,1)	4 (0,2)	9 (0,3)	11 (0,2)	
18 - Mucoviscidose	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	
19 - Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif	21 (0,6)	7 (0,3)	34 (1,2)	53 (1,2)	
20 - Paraplégie	2 (0,1)	3 (0,1)	4 (0,1)	5 (0,1)	
21 - Vasculites, lupus érythémateux systémique, sclérodermie systémique	5 (0,1)	6 (0,2)	11 (0,4)	18 (0,4)	
22 - Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave	26 (0,8)	23 (0,9)	26 (0,9)	51 (1,1)	
23 - Affections psychiatriques de longue durée	117 (3,5)	95 (3,8)	120 (4,3)	179 (4,0)	
24 - Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn	5 (0,1)	7 (0,3)	6 (0,2)	21 (0,5)	
25 - Sclérose en plaques	3 (0,1)	7 (0,3)	7 (0,3)	7 (0,2)	
26 - Scoliose structurale évolutive	1 (0,0)	1 (0,0)	2 (0,1)	0 (0,0)	
27 - Spondylarthrite ankylosante grave	8 (0,2)	4 (0,2)	13 (0,5)	7 (0,2)	
28 - Suites de transplantation d'organe	1 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,1)	3 (0,1)	
29 - Tuberculose active, lèpre	1 (0,0)	2 (0,1)	4 (0,1)	3 (0,1)	

Les patients inclus en fin de période d'étude étaient plus âgés que les patients inclus en début de période. Une différence d'un à deux ans était observée entre chaque période. De la même manière, la proportion de patients avec au moins une ADL autre que le cancer dans les deux ans précédant le diagnostic augmentait aussi. Si les taux étaient relativement stables pour certaines ALD, pour d'autres les pourcentages de patients augmentaient entre chaque période. C'était le cas pour l'insuffisance cardiaque grave (ALD 5) ou les maladies coronaires (ALD 13) (Tableau 12).

La proportion de patients sans traitements identifiés a augmenté au cours du temps passant de 42% des patients diagnostiqués en 2008 à 55% des patients diagnostiqués en 2017. De la même manière, la proportion du groupe de patients pour lesquelles il a été possible d'identifier un traitement de première intention est passé de 17% en 2008 à 31% en 2017. A l'inverse le nombre de patients avec au moins un traitement identifié, mais à distance de la date de diagnostic, a fortement diminué (Figure 16).

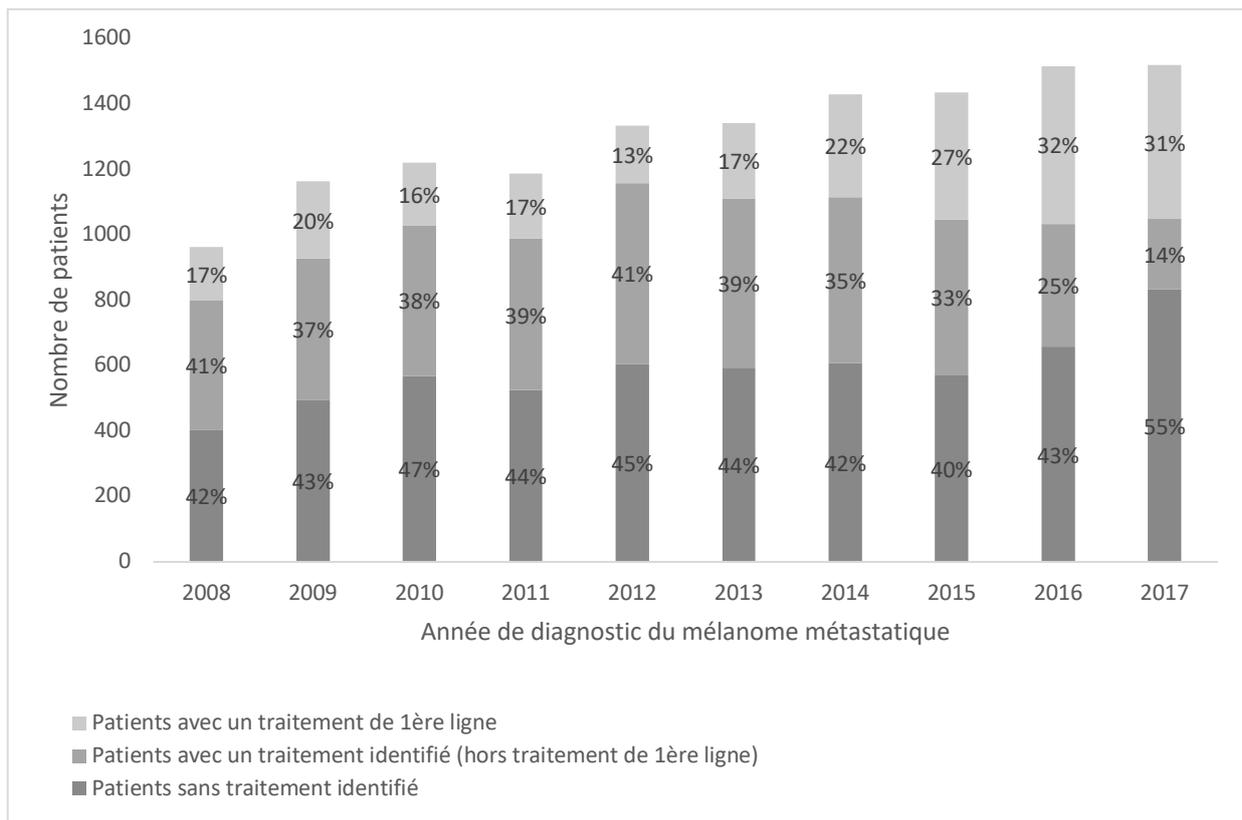


Figure 16. Représentation graphique de la répartition des patients dans les différents groupes de traitements (pas de traitement identifié, au moins un traitement identifié à distance de la date de diagnostic et un traitement de première ligne identifié) pour chaque année (N=13104).

Parmi le groupe de patients avec un traitement identifié en première ligne, 1417 (50%) avaient reçu une chimiothérapie, 646 (23%) une thérapie ciblée et 819 (29%) une immunothérapie. Quelques patients (à la marge) pouvaient être dans deux groupes.

Sur l'ensemble de la période d'étude, le nombre de patients avec un mélanome métastatique incident pour lesquels un médicament indiqué dans le traitement du mélanome a été administré/délivré dans les -30 à +60 jours autour de la date du diagnostic a fortement augmenté. L'augmentation est plus importante pour ces patients que dans la population globale de l'étude. Le nombre de patients identifiés a été multiplié par 2,8 entre le début et la fin de la période d'inclusion avec respectivement 164 versus 468 patients en 2008 et en 2017 (Figure 17).

Le deuxième constat est celui d'un changement de pratiques thérapeutiques radical. En début de période, de 2008 à quasiment 2012, tous les patients recevaient une chimiothérapie en première intention. Avec l'introduction des thérapies ciblées en 2013, près de 60% des patients recevaient une chimiothérapie en première intention, les autres recevaient une thérapie ciblée. En 2017, seuls 12% des patients recevaient une chimiothérapie en première intention. Entre 2013 et 2017, la part des patients traités par chimiothérapie a diminué graduellement pour laisser la place, aux thérapies ciblées en premier lieu puis aux immunothérapies. En 2017, les immunothérapies étaient utilisées en première intention chez 61% des patients (Figure 17).

Parmi les patients avec un traitement de première intention identifiable dans la base de données, passé le constat de la diminution du pourcentage de patients traités par chimiothérapie au cours du temps, il semble également qu'au sein des deux autres classes thérapeutiques, les premiers traitements cèdent leur place aux nouveaux. Ainsi, la proportion de patients traités par anti-CTLA4 seul passe de 37% en 2014 à 1% en 2017 alors qu'en 2017, 60% des patients étaient traités avec un anti-PD1. De la même manière, 41% des patients étaient traités par BRAF inhibiteur en 2013, puis 30% en 2014 au profit de l'anti-CTLA4. En 2017, la part de patients traités uniquement par inhibiteur de BRAF en première ligne est très faible, alors que l'utilisation des BRAF inhibiteurs en association au MEK inhibiteurs est en augmentation (Figure 18).

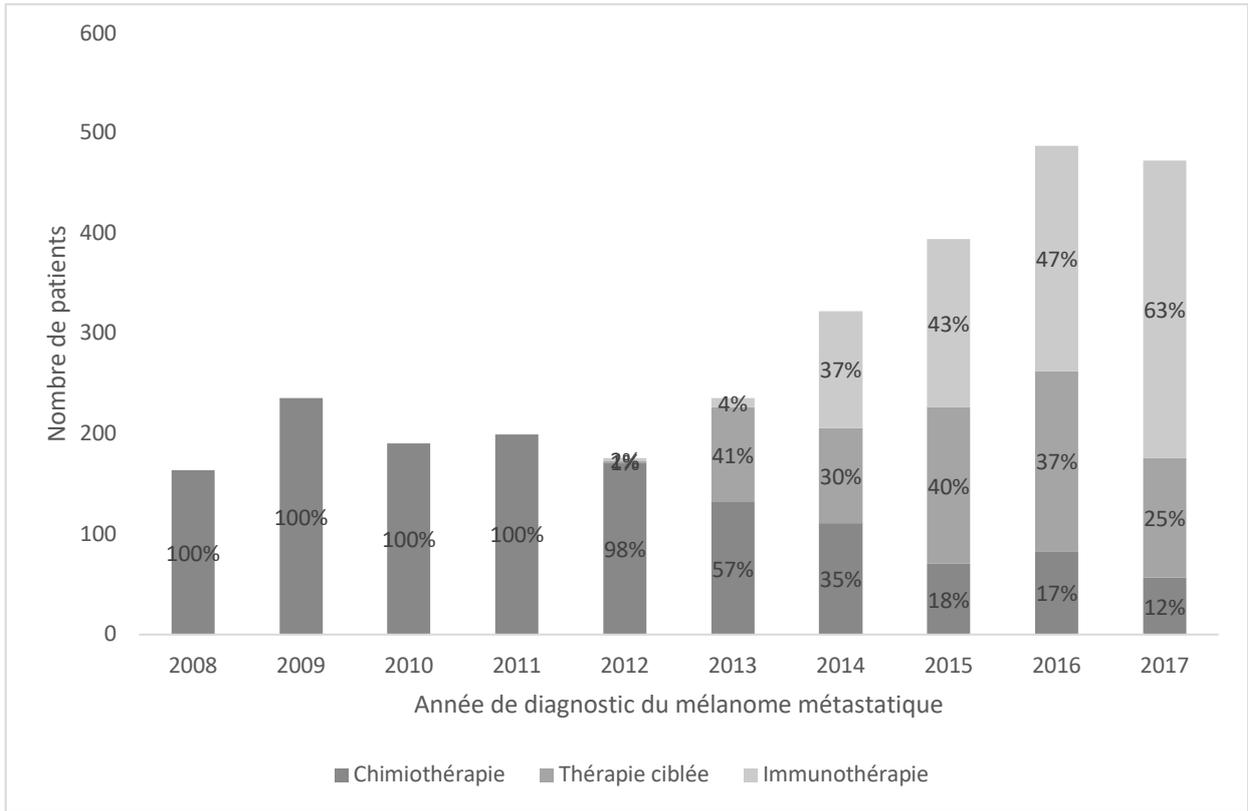


Figure 17. Répartition des patients par classe thérapeutique du traitement initié en première intention (parmi les patients avec un traitement identifié en première ligne : n = 2854)

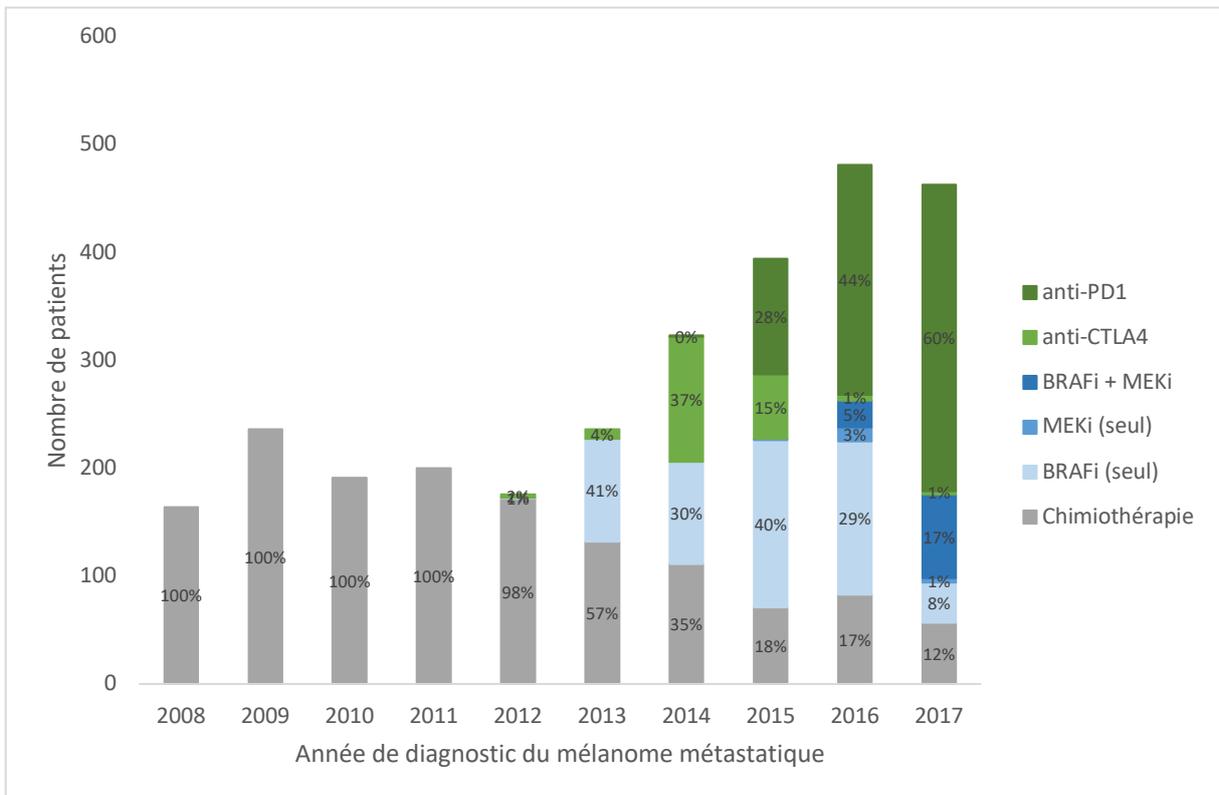


Figure 18. Répartition des patients par traitement initié en première intention (parmi les patients avec un traitement identifié en première ligne (n = 2854)

La survie globale à deux ans a été estimée chez tous les patients disposant d'au moins deux ans de suivi au moment de l'analyse. Ainsi, les analyses de survie ont été menées sur les 10 075 patients inclus entre 2008 et 2015. Dans la cohorte globale, quelle que soit la date d'inclusion ou les traitements utilisés, la médiane de survie était de 23,2 mois (Q1 – Q3 : 6,4 – Q3 non atteint) (Figure 19).

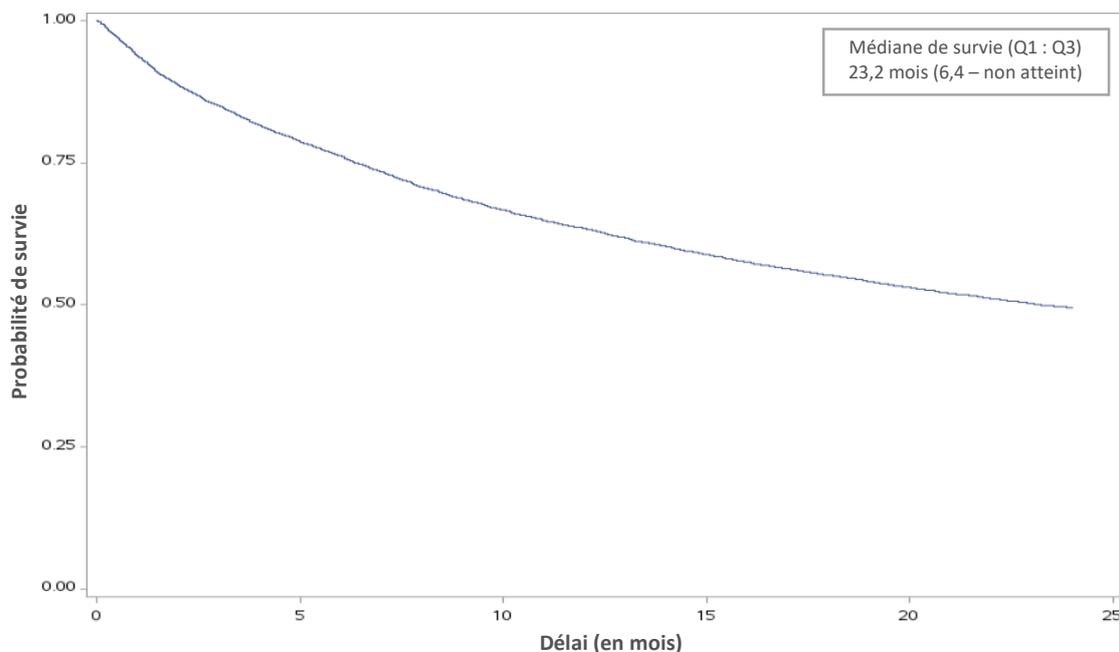


Figure 19. Courbe de survie chez les patients avec au moins deux ans de suivi (date de diagnostic du mélanome métastatique entre 2008 et 2015), n=10075

Parmi les 2854 patients avec un traitement de première intention identifié, 1903 avaient eu un diagnostic de mélanome métastatique incident entre 2008 et 2015. La meilleure survie globale avec une médiane de 12,2 mois a été observée chez les patients diagnostiqués en 2015. La moins bonne survie globale avec une médiane de 6,7 mois a été observée dans le groupe 2008-2010. Les courbes de survie des deux périodes intermédiaires se chevauchaient (Figure 20).

Chez les 1903 patients avec un traitement de première intention identifié, la survie globale à deux ans a été décrite en fonction du traitement de première intention utilisé. La survie la plus élevée sur l'ensemble de la période d'étude a été observée avec les anti-PD1 et la seconde avec la catégorie anti-CTLA4. Jusqu'à environ 20 mois de suivi, la survie était meilleure avec les BRAFi qu'avec les chimiothérapies puis les courbes se rejoignaient en fin de suivi (Figure 21).

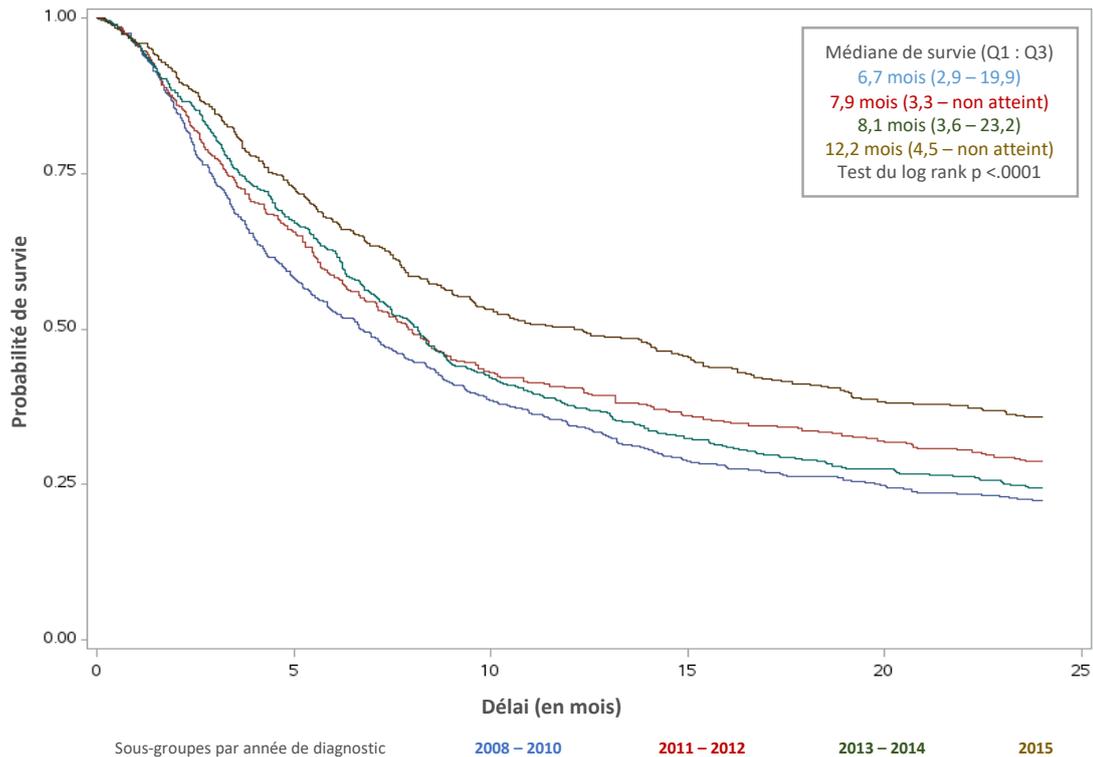


Figure 20. Courbe de survie chez les patients avec un traitement de première intention identifié par période d'inclusion, $n=1903$. La répartition au sein de chacune des périodes était la suivante : 591 patients diagnostiqués entre 2008 et 2010, 377 entre 2011 et 2012, 547 entre 2013 et 2014 et 388 en 2015.

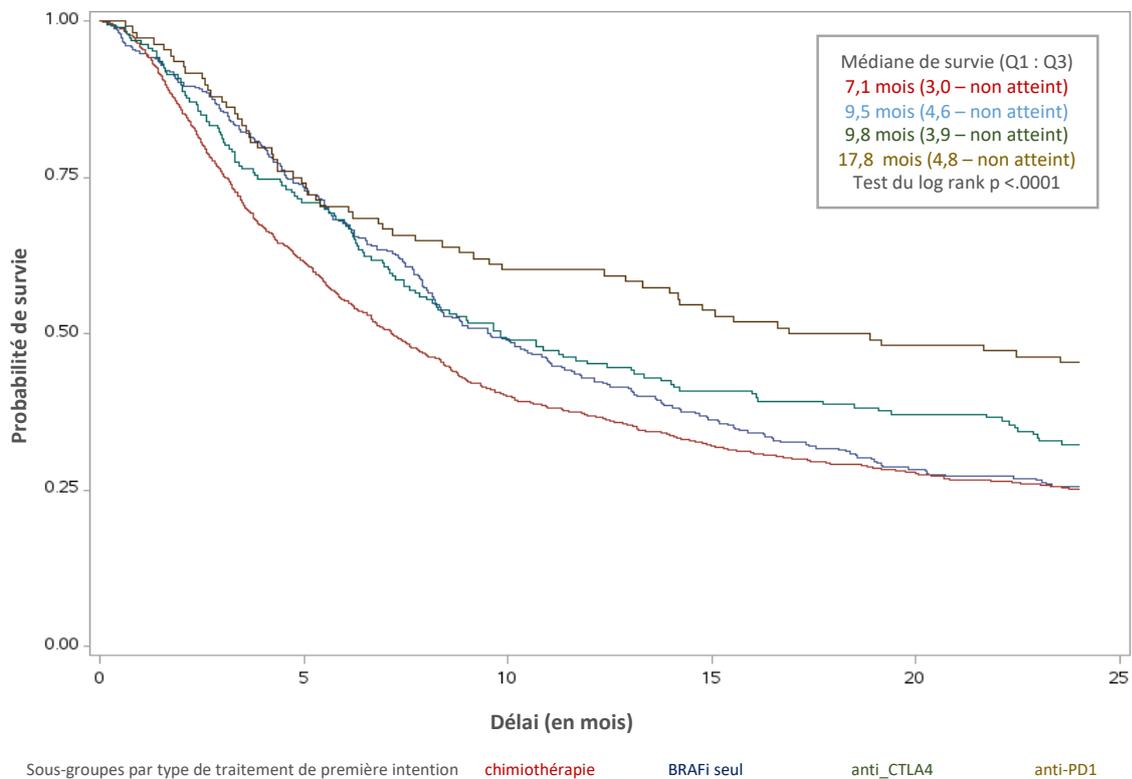


Figure 21 Courbe de survie chez les patients avec un traitement de première intention identifié, par type de traitement de première intention, $n=1882^*$

* Sur les 1903 patients avec un traitement de 1ère ligne, 21 ont été exclus de cette analyse en raison de codage concomitant dans la base de données de plusieurs classes thérapeutiques simultanément

2.2.5. Discussion

Cette étude a permis de montrer, à grande échelle avec les données du SNDS, l'augmentation annuelle du nombre de nouveaux cas de mélanome métastatique en France, l'abandon des chimiothérapies en première ligne de traitement au profit des nouvelles molécules, les différences en termes de caractéristiques des patients traités en pratique courante et des patients potentiellement sélectionnés pour intégrer les essais cliniques et les différences de survie globale selon la période d'étude et surtout le traitement de première ligne utilisé. Toutefois, le SNDS est caractérisé par un manque de données cliniques en particulier dès lors qu'il s'agit d'identifier des sous-groupes de patients. Pour cette raison, de nombreuses précautions ont été prises dès la sélection de la population d'intérêt. Il est donc possible que la population réelle de patients atteints de mélanome métastatique en France soit en réalité plus importante que celle estimée dans cette étude.

Premièrement, pour identifier le premier traitement, le choix a été fait de ne inclure que les cas incidents. Bien évidemment, les patients considérés comme prévalents pour cette étude gonflent l'effectif de la file active de patients atteints de mélanome métastatique. Deuxièmement, la sélection des patients par utilisation du code 'cancer secondaire' (CIM-10 C77, C78, C79) du PMSI nécessaire pour distinguer les stades métastatiques des stades locaux a aussi posé question. En effet, ce code est non seulement non obligatoire à renseigner mais n'a en plus aucun impact sur le tarif du séjour hospitalier. Il est donc possible que des patients avec un mélanome métastatique aient été exclus de l'étude lors de cette étape de sélection. Néanmoins, à ce stade, l'effectif restant était relativement proche de la population estimée lors de l'élaboration de ce projet à partir des données de la littérature et notamment des données de l'Inca avec 31 932 patients sélectionnés pour 32 080 patients estimés. Troisièmement, la restriction aux patients du régime général de l'Assurance Maladie a été nécessaire pour obtenir l'ensemble des données de survie afin de ne pas minimiser le nombre de décès en raison d'une absence d'information pour les patients des autres régimes. Quatrièmement, dans l'impossibilité de savoir à quel cancer était 'rattaché' le code de cancer secondaire, il a été nécessaire de supprimer les patients avec plusieurs cancers précédant ce code.

Enfin, les patients pour lesquels aucun traitement du mélanome n'a été retrouvé ou lorsque la délivrance / administration était jugée trop éloignée du diagnostic, ont également été supprimés puisque l'objectif de l'étude était d'étudier la prise en charge thérapeutique. De plus, il est probable, que pour un grand nombre de ces patients, la raison pour laquelle aucun traitement était identifié soit l'inclusion dans un essai clinique. En effet, beaucoup d'essais étaient en cours lors de la période d'étude en raison de la mise sur le marché successive de la quasi-totalité des médicaments innovants pour ce cancer. Et seules les délivrances / administrations associées à un paiement ou un remboursement sont identifiables dans le SNDS aussi, tout ce qui peut être donné dans le cadre d'une ATU nominative ou d'un essai clinique ne l'est pas. Dans l'objectif d'identifier la prise en charge thérapeutique des patients dès la première ligne de traitement, ces patients devaient être exclus des analyses puisqu'il était impossible de reconstituer une séquence de traitement.

La comparaison des caractéristiques patients dans les trois groupes, sans traitement identifiable (groupe 1), sans traitement de première intention identifiable (groupe 2) et avec un traitement de première intention identifiable (groupe 3), semble montrer que les patients du groupe 1 sont plus âgés et avec plus de comorbidités, alors que les patients du groupe 2 sont plus jeunes avec moins de comorbidités. L'hypothèse serait qu'une forte majorité des patients du groupe 2 soit inclus dans des essais cliniques. Toutefois, il est impossible de penser que tous les patients pour lesquels des traitements n'ont pas pu être identifiés sont inclus dans des essais cliniques. Les patients peuvent ne pas recevoir de traitement s'ils le refusent ou si leur état de santé ne le permet pas.

L'augmentation du nombre de patients incident sur l'ensemble de la période peut en partie être artificiel et expliqué par le contexte législatif et économique. En effet, comme les nouveaux médicaments ont été considérés comme chers par les autorités de santé il est possible d'estimer qu'un enregistrement plus systématique des indications des traitements a été fait dans les bases de remboursement.

La proportion de patients traités pas chimiothérapie est sûrement en deçà de ce qui est observé ici compte tenu des essais cliniques en cours sur la période d'étude.

La médiane de survie était proche de deux ans pour les 13 104 patients inclus dans l'étude. En revanche chez les patients traités quelle que soit la période d'inclusion ou le groupe de traitement de première intention, la médiane de survie était bien en dessous. Une hypothèse est que les patients inclus dans des essais cliniques et non identifiés ici pourraient tirer vers le haut la moyenne de survie par rapport à la population globale de patients atteints d'un mélanome métastatique. Et à l'inverse, les patients « restants » un peu plus âgés et avec davantage de comorbidités pourraient avoir une survie moins élevée que la population globale.

Le choix d'une période d'étude jonchée d'essais cliniques reste pertinent pour étudier l'évolution de la survie globale, tous traitements confondus, c'est à dire l'évolution de la survie globale pour la pathologie. En revanche, pour des analyses comparatives entre différents traitements ou groupes de traitements cela semble plus compliqué.

Un suivi a plus long terme serait intéressant pour décrire les données des patients inclus en 2016 et 2017. Pour l'analyse de survie, certains traitements actuels comme les associations BRAFi + MEKi n'ont pas pu être étudiés en excluant les patients inclus après 2015.

L'analyse de séquence de traitement n'est pas présentée dans ce manuscrit. Une validation clinique supplémentaire était nécessaire. Elle sera valorisée lors de la rédaction d'un article scientifique comme l'évolution de la consommation de soins.

Le SNDS est une base précieuse pour la recherche en santé. Toutefois, pour l'évaluation de médicaments de médecine personnalisée ou dans des sous populations spécifiques de patients, le manque d'information peut nécessiter des choix méthodologiques amputant parfois de manière considérable la taille de l'échantillon étudié. De la même manière, l'approximation de certaines données cliniques, telle que la reconstitution des lignes de traitements, par exemple, est possible mais ne sera pas aussi précise qu'en réalité puisqu'elle devrait prendre en compte des facteurs cliniques complexes, tels que la progression tumorale par exemple. Aussi, pour certaines questions spécifiques, un chaînage avec des données cliniques semble indispensable.

2.2.6. Résumé

Introduction – Dans un contexte d'évolution rapide des connaissances de la pathologie du mélanome avancé, et des alternatives thérapeutiques à proposer au malade, la question qui se posait était quelle est la situation actuelle en termes de prise en charge thérapeutique. Et comment a-t-elle évolué depuis la commercialisation des différentes innovations thérapeutiques ?

Objectifs – Les objectifs de cette étude étaient (i) de décrire l'évolution au cours du temps des pratiques de prescription et (ii) de décrire l'évolution de la survie globale chez les malades atteints de mélanome métastatique en France entre le 01/01/2008 et le 31/12/2017.

Méthode – Ont été inclus dans cette étude, les bénéficiaires adultes du régime général avec un code de 'mélanome' (code CIM-10 C43) incident suivi d'un code de 'cancer secondaire' (code CIM-10 C77, C78 ou C79) enregistré dans Le Système National des Données de Santé. La date d'enregistrement du premier code de cancer secondaire a été considérée comme l'estimation de la date de diagnostic du mélanome métastatique.

Résultats – L'étude a été menée sur 13 104 patients. Un traitement de première intention a pu être identifié chez seulement 2 854 patients (22%). Un changement des pratiques thérapeutique important à eu lieu passant de 100% de traitement par chimiothérapie en première intention en 2008 à 12% en 2017. La survie globale médiane sur l'ensemble de la période a été estimée à 23,2 mois (Q1 : 6,6 – Q3 : non atteint).

Discussion – Cette étude a permis de capturer les tendances en termes de nombre de cas incidents et de stratégie thérapeutique préférentielle au cours des dix années étudiées. Un suivi un plus important serait intéressant.

2.3. Étude de la prise en charge hospitalière actuelle des patients atteints d'un mélanome et estimation de leur survie – à partir de la base hospitalière régionale de Franche-Comté – PRELUD

2.3.1. Contexte

Face au manque de données cliniques précises dans les bases de données médico-administratives françaises d'une part et à la complexité de développement pérenne des bases clinico-biologiques spécifiques d'autre part, la question qui se posait était alors de savoir quelles étaient les informations collectées en routine qui permettaient d'informer rapidement sur le suivi des patients, la description de leur prise en charge, de leur survie, etc ... C'est dans ce contexte, qu'une étude a été menée en partenariat avec le pôle pharmacie de l'hôpital de Besançon.

Le rapport de mai 2017 « Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé : L'exemple du médicament », rédigé par Bernard Bégaud, Dominique Polton et Franck Von Lennep à la demande de la Ministre de la santé, décrivait le système d'information régional de prise en charge du cancer en Franche-Comté comme un outil de coordination au service des soins conçu dans une perspective de data management et d'exploitation en temps réel. En raison du fonctionnement de la collecte et du chaînage des données, cette initiative était comparée, à plus petite échelle, au projet CancerLinQ.

En France, un réel travail de collecte des données et de réutilisation de données existantes est en cours depuis quelques années au niveau national. Et de nombreuses initiatives ont été lancées dans différents hôpitaux pour collecter des données sur différents sujets.

En oncologie, cette collecte de données semble complexe dès lors que l'on souhaite obtenir une visualisation complète du parcours de soin des patients. Notamment parce que la prise en charge du cancer fait intervenir de nombreux professionnels de santé, impliquant le secteur hospitalier et le secteur ambulatoire, la pharmacie de ville et la pharmacie hospitalière.

2.3.2. Objectif

L'objectif principal de ce travail était d'identifier les patients atteints d'un mélanome inopérable ou métastatique en Franche-Comté avec une décision de traitement systémique pour décrire leur prise en charge thérapeutique dans la pratique courante et la survie global associée.

2.3.3. Méthode

Ce projet de recherche a été réalisé sur la base de données de l'Institut Régional Fédératif du Cancer de Franche-Comté (IRFC-FC). Tous les patients recevant un traitement systémique après le diagnostic d'un mélanome survenant entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2018 étaient inclus (hors patients inclus dans des essais cliniques). Une extraction des données du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2019 a été réalisée pour obtenir au moins 1 an d'historique et 6 mois de suivi après le diagnostic.

Les analyses ont porté sur la description des caractéristiques des patients incluant des données sociodémographiques et quelques données médicales dont le statut mutationnel BRAF. Pour décrire la prise en charge thérapeutique des patients, un séquençage des traitements par ligne thérapeutique a été réalisé. Les traitements ont été classés selon trois groupes : chimiothérapie (dacarbazine), immunothérapie (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab) et thérapie ciblée incluant les BRAF inhibiteurs et les MEK inhibiteurs (vémurafénib, cobimétinib, dabrafénib et tramétinib). L'objectif était de décrire les traitements utilisés pour chaque ligne thérapeutique, ainsi que les durées de traitement et les raisons d'interruption des traitements.

L'étude a été réalisée à partir des données du système d'information hospitalier régional de Franche-Comté. La région Franche-Comté a mis en place depuis quelques années une organisation coordonnée et pluridisciplinaire pour la prise en charge des patients atteints de cancer afin de permettre à chaque résident d'avoir accès à des soins de qualité. Le nombre limité de cancérologues sur le territoire et le constat d'une hétérogénéité de la qualité des soins entre établissements sont à l'origine de cette restructuration. La région a aussi procédé à une harmonisation des pratiques et la mise en place d'outils communs pour optimiser la prise en charge et le suivi des patients. L'un de ces outils est le système d'information hospitalier régional sous la

direction d'un groupe de coopération sanitaire, l'Institut Régional Fédératif du Cancer de Franche-Comté (IRFC-FC). Il s'agit d'une version très aboutie du dossier communicant en cancérologie (DCC), mise en relation avec un logiciel de prescription de chimiothérapies (BPC) "*Bonnes Pratiques de Chimiothérapies*".

Le logiciel BPC est un système informatisé de saisie des ordonnances médicales dans lequel les prescriptions de médicaments anticancéreux administrés par voie intraveineuse et orale sont enregistrées. Ce logiciel est relié à un dossier communicant en cancérologie (DCC) qui contient quant à lui des données médicales, notamment des données histologiques et cytopathologiques provenant de biopsies et un résumé standardisé de chaque réunion de l'équipe multidisciplinaire.

L'outil doit ainsi permettre de retracer le parcours de soin des patients. Il a été conçu dans une perspective de data management et d'exploitation en temps réel. Le rapport concluait pour cette base qu'elle était un exemple abouti d'une initiative de collecte de données portée par des professionnels de santé.

2.3.4. Résultats et discussion

Sur les deux ans d'inclusion, 79 patients ont été traités en Franche-Comté pour un mélanome avancé parmi lesquels 68 correspondaient aux critères d'inclusion. 16 % étaient diagnostiqués avec un mélanome de stade IV, 44 % étaient atteints d'un mélanome de stade IV lors de l'initiation d'un traitement systémique. Il s'agissait d'un mélanome muté BRAF pour 49 % des patients et d'un mélanome non muté dans 40 % des cas. Pour les autres, l'information n'était pas disponible.

Tous les patients, dont le mélanome n'exprimait pas de mutation BRAF, étaient traités par une immunothérapie en première intention de traitement. Parmi les patients avec un mélanome muté BRAF, 61 % recevaient une thérapie ciblée en première ligne de traitement, 30 % une immunothérapie et 9 % une association de thérapie ciblée et immunothérapie. Dans cette étude, la médiane de survie globale n'a pas été atteinte. Le taux de survie globale à 24 mois était de 52 % dans le groupe avec une mutation BRAF et de 72 % dans le groupe sans mutation BRAF.

Ce système d'information a été conçu pour être développé sur l'ensemble du territoire régional et recueillir les informations au sein de ses différentes structures hospitalières. Pour cette étude, tous les patients atteints d'un mélanome avancé étaient traités au sein de l'hôpital de Besançon pour l'ensemble de la région. Compte tenu de l'incidence du mélanome métastatique, à l'échelle de la région cette étude incluait finalement que peu de patients (68 patients) mais représentait l'entièreté des patients de la région. Cela a offert la possibilité (en raison du faible effectif) de pouvoir vérifier certaines informations dans les dossiers médicaux hospitaliers des patients. Néanmoins, il serait intéressant de mener cette analyse sur une population plus importante, ou de chaîner ces informations aux données médico-administratives françaises du SNDS.

Cette étude a permis de confirmer qu'en pratique courante, les recommandations de prises en charges proposées par l'Inca et la SFD étaient respectées puisque, parmi les patients avec un mélanome porteur d'une mutation BRAF, la grande majorité (61 %) recevaient une thérapie ciblée en première intention alors que tous les patients avec un mélanome non muté recevaient une immunothérapie.

La médiane de survie des patients n'a pas été atteinte malgré une durée de suivi de 24 mois. Considérant que la survie des patients atteints d'un mélanome avancé a fortement augmenté avec les nouveaux traitements, il serait intéressant de reconduire cette étude avec une durée de suivi plus importante.

Ce système d'information a été mis en place pour offrir aux patients les meilleurs soins et le meilleur suivi possible en partageant l'information entre les professionnels de santé impliqués dans leur prise en charge. Les informations collectées représentent l'historique médical directement recueilli par les professionnels de santé dans leur pratique pour suivre leurs patients et estimer l'évolution de la maladie. Les données qu'il contient sont les variables nécessaires au suivi des patients et constituent donc les variables clés de toute étude en oncologie. Les prochains développements de l'outil, notamment l'intégration plus poussée des traitements délivrés en officine de ville, offriraient des perspectives intéressantes.

2.3.5. Résumé

Introduction - Historiquement, le mélanome avancé était associé à un mauvais pronostic. Au cours des dernières années, la survie des patients a augmenté significativement du fait d'une amélioration des connaissances et du développement de nouveaux médicaments. Les objectifs de cette étude étaient de décrire la prise en charge thérapeutique et la survie globale des patients atteints d'un mélanome dans la pratique courante.

Méthode - Cette étude a été menée sur le système d'information hospitalier de Franche-Comté en France, qui contient les prescriptions de médicaments anticancéreux et des données médicales collectées dans le "Dossier Communicant en Cancérologie". Étaient éligibles à cette étude les patients recevant un traitement systémique après le diagnostic d'un mélanome (non résecable ou métastatique) entre janvier 2017 à décembre 2018.

Résultats - Sur les 68 patients avec un mélanome avancé (âge médian = 67 ans ; 59 % d'hommes), 33 patients (49 %) avaient un mélanome muté BRAF et 27 patients (40 %) avaient un mélanome sauvage. Tous les patients ont reçu une thérapie ciblée ou une immunothérapie en première ligne de traitement. Le choix du traitement dépendait du statut mutationnel BRAF : tous les patients atteints de mélanome de type sauvage ont reçu une immunothérapie en première ligne contre seulement 30 % des patients atteints de mélanome à mutation BRAF ; une thérapie ciblée a été administrée en première ligne pour 61 % des patients atteints de mélanome BRAF muté. La survie globale médiane n'a pas été atteinte à la fin du suivi (IC à 95 % 21,9 - non atteint). La survie globale à 24 mois a été estimée à 64,8 %.

Discussion - Les patients atteints de mélanome avancé ont reçu des thérapies anticancéreuses récentes en première ligne, conformément aux directives nationales. Le chaînage des bases de données sur les soins de santé est en cours de développement et, lorsqu'elle sera terminée, permettra de disposer d'un système d'information intégré pour étudier un plus grand nombre de patients dans des contextes oncologiques réels.

Prise en charge thérapeutique du mélanome : analyse d'une base de données régionale

Therapeutic management of melanoma: An analysis of a regional database

Emilie Casarotto, MSc¹, François Aubin, MD, PhD³, Charlée Nardin⁴, MD, Laureen Majed, PhD¹, Laurie Levy-Bachelot, PharmD, MSc¹, Thomas Stalder³, Samuel Limat^{2,3}, PharmD, PhD^{3,4}, Virginie Nerich, PharmD, PhD^{2,3}

1 MSD France – F-92800 Puteaux, France

2 Department of Pharmacy – University Hospital – Besançon – France

3 INSERM, EFS-BFC, UMR1098 – University of Franche-Comté – 25030 Besançon – France

4 Department of Dermatology – University Hospital – Besançon – France;

Corresponding author:

Virginie Nerich

Department of Pharmacy –University Hospital – Besançon – France;

INSERM, EFS-BFC, UMR1098 – University of Franche-Comté;

3 boulevard Alexandre Flemming, 25030 Besançon – France

v1nerich@chu-besancon.fr

Résumé

Introduction > Les progrès thérapeutiques des 5 dernières années ont révolutionné la prise en charge des mélanomes métastatiques en termes de survie sans récurrence et de survie globale. Les objectifs de cette étude étaient de décrire les caractéristiques des patients atteints d'un mélanome en vie réelle, leur prise en charge thérapeutique et leur survie globale en vie réelle.

Méthode > Cette étude prospective monocentrique est basée sur les données du système d'informations hospitalier de Franche-Comté en France, qui contient les données relatives aux prescriptions de médicaments anticancéreux et des données médicales collectées dans le "Dossier Communicant en Cancérologie". Les patients atteints d'un mélanome (non résectable ou métastatique) diagnostiqués entre janvier 2017 à décembre 2018 ayant reçu un traitement systémique ont été inclus dans l'étude.

Résultats > Sur les 68 patients avec un mélanome avancé (âge médian = 67 ans ; 59% d'hommes), 33 patients (49%) avaient un mélanome muté BRAF et 27 patients (40%) avaient un mélanome BRAF sauvage. Tous les patients atteints de mélanome de type sauvage du BRAF ont reçu une immunothérapie en première ligne contre seulement 30% des patients atteints de mélanome à mutation du BRAF, pour lesquels le traitement de première intention privilégié était une thérapie ciblée (61%). La survie globale médiane n'a pas été atteinte (IC à 95% 21,9 - non atteint). La survie globale à 24 mois a été estimée à 64,8%.

Discussion > Les patients atteints de mélanome avancé ont reçu des thérapies anticancéreuses récentes en première ligne, conformément aux directives nationales.

Mots clés : mélanome / médicaments anticancéreux / utilisation en vie réelle / base de données régionale

Abstract

Introduction > Therapeutic advances over the last 5 years have revolutionized the management of metastatic melanomas in terms of recurrence-free survival and overall survival. The objectives of this study were to describe the characteristics of real-life melanoma patients, their therapeutic management and overall survival in real life.

Methods > This monocentric prospective study is based on data from the Franche-Comté hospital information system in France, which contains data on cancer drug prescriptions and medical data collected in the "Dossier Communicant en Cancérologie". Patients with melanoma (unresectable or metastatic) diagnosed between January 2017 and December 2018 who received systemic treatment were included in the study.

Results > Of 68 patients with advanced melanoma (median age 67 years; 59% men), 33 patients (49%) had *BRAF*-mutated melanoma and 27 patients (40%) had *BRAF*-wild-type melanoma. All patients with *BRAF* wild-type melanoma received first-line immunotherapy only versus 30% of patients with *BRAF*-mutated melanoma; for whom the favoured first-line treatment was a targeted therapy (61%). Median overall survival was not reached (95% CI 21.9 – not reached); estimated survival at 24 months was 64.8%.

Conclusions > These patients with advanced melanoma received contemporary anticancer therapies in the first-line setting in accordance with national guidelines.

Key words: melanoma / anticancer medication / real life use / regional database

Introduction

Melanoma is the most lethal form of skin cancer, accounting for over 75% of skin cancer deaths [1]. Approximately 230,000 new cases of melanoma are diagnosed annually throughout the world [2,3]. In France, 15,513 new cases of melanoma were diagnosed in 2014, and 1,975 deaths were attributed to melanoma [4]. Most melanoma are diagnosed at a localised stage (AJCC 2018: I-II) and resection of lesions is usually associated with a favourable outcome (five-year relative survival rate of 99%) . However, 5-year relative survival rate decreases to 65% for the regional stages (III) and 40% for metastatic stage IV [5]. An estimated 30% of patients develop metastases after excision of the primary tumour [6].

Treatment of advanced melanoma (unresectable or metastatic) has evolved considerably over the last 10 years, with improved survival recorded even for patients with advanced melanoma [7–9]. Until 2011, the standard recommended therapy for patients with advanced melanoma was single agent dacarbazine (the only chemotherapy agent with European Medicine Agency regulatory approval for metastatic melanoma). The survival rate of patients with metastatic melanoma was low, with a 2-year survival rate of 10-20% [10]. Following approval of new treatments starting in 2011, median survival has increased from six months to more than two years [11,12].

Since 2011, three new agents have been approved for the treatment of *BRAF*-mutated melanoma, namely, vemurafenib, dabrafenib, and encorafenib, all of which in association with anti-MEG drugs (cobimetinib, trametinib and binimetinib, respectively) have demonstrated a significant/important survival advantage relative to chemotherapy [13–15]. In a clinical trial, median overall survival (OS) of patients with *BRAF*V600-mutated metastatic melanoma was significantly longer for patients in the vemurafenib arm than for those in the dacarbazine arm:

13.2 months (95% CI 12.0–15.0) versus 9.6 months (95% CI 7.9–11.8), with hazard ratio for death of 0.62 (95% CI 0.49–0.77) in favor of vemurafenib [15]. However, these agents are not indicated for up to 60% of patients with melanoma whose tumours do not contain a *BRAF* mutation [13–16]. In 2011, ipilimumab, an anticytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) monoclonal antibody, demonstrated that immune modulation could be effective for treating metastatic melanoma [17,18]. Since 2015, other immunomodulators, such as nivolumab and pembrolizumab, have improved response rate and survival for patients with melanoma [16,19].

Given the rapid evolution of standards of care, information on the use and efficacy of these treatments in the real-life setting is needed to compare with data from clinical trials. In France, several hospital initiatives have been launched to collect real-life data on the therapeutic management of patients treated with new anticancer medications. However, gathering comprehensive information is challenging since management of patients in oncology is multidisciplinary, involving health professionals from both hospital and community settings.

The objectives of this study were to describe demographic and clinical characteristics of patients with unresectable, advanced or metastatic melanoma, the systemic anticancer therapies administered in first and subsequent lines, and survival in current clinical practice in France.

Methods

Data source

The study was conducted using the database from the Franche-Comté regional hospital information system. The Franche-Comté region (1,117,906 inhabitants) established a coordinated and multidisciplinary organization a few years ago for the care of patients with

cancer [20] to provide every resident with access to quality care [21]. This organization is led by a health cooperation group, the “Institut régional fédératif du cancer de Franche-Comté” (IRFC-FC). All prescriptions for anticancer medications are collected in all hospitals through the BPC software (“Bonnes Pratiques de Chimiothérapies,” i.e., good chemotherapy practices), which is managed by the hospital of Besançon. The BPC software is a computerized physician order entry system for the region that records administered intravenous and oral anticancer medications. This software is linked with a cancer communication record (*Dossier Communiquant en Cancérologie*; DCC) that contains medical data including histological and cytopathological data from biopsies and a standardised summary of each multidisciplinary team meeting.

Study population

The study included all patients with unresectable, advanced or metastatic melanoma diagnosed from January 2017 through December 2018 who received systemic anticancer treatment since diagnosis. Patients treated in a clinical trial were excluded.

Study outcomes

The data extraction period ran from 1 January 2016 to 30 June 2019 to obtain information for at least one baseline year before and six months after the diagnosis of advanced melanoma.

Baseline characteristics of patients with advanced melanoma were described, including sociodemographic and general medical data. The description of treatment sequencing included lines of therapy (i.e., which treatments were administered in first-, second-, and third-line settings), treatment status (ongoing or stopped), and reason for discontinuation (disease progression, death, or toxicity). Treatments were classified into three groups: chemotherapy

(dacarbazine), immunotherapy (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab), and BRAF/MEK targeted therapy (vemurafenib, cobimetinib, dabrafenib, and trametinib).

Statistical analysis

Continuous variables were described by mean \pm standard deviation with median and interquartile range. Qualitative variables were described by number and percentage. Chi-square or the Fisher exact test was used to compare categorical variables, and the Wilcoxon rank-sum test (Mann-Whitney U test) or the Kruskal-Wallis test was used to compare continuous variables between the two patient cohorts by melanoma *BRAF* mutation status (mutated versus wild-type).

The index date was defined as the date of advanced melanoma diagnosis. Overall survival (OS) at 6, 12, 18, and 24 months was defined as the time from the index date until death from any cause or, for patients who were still alive, until the follow-up end date. Patients were censored at the date of death, loss to follow-up, or on 30 June 2019 for patients who were still alive. Survival curves were determined using Kaplan-Meier actuarial survival analysis and were described using the median and 95% confidence interval (CI). For the survival analysis, only patients with at least six months of follow-up after the diagnosis were included.

Results

Patients

Over the two-year period 2017-2018, 79 patients with advanced melanoma were treated in the Franche-Comté region, and 68 (86%) were included in the study; 11 were excluded for clinical trial participation. Their median age was 67 years (range 57–74 years) and 40 patients (59%) were men (Table 1).

Among the 68 patients investigated, 11 patients (16%), melanoma was first diagnosed at stage IV, and 30 patients (44%), melanoma was in stage IV at initiation of systemic treatment. Thirty-three patients (49%) had *BRAF*-mutated melanoma and 27 patients (40%) had *BRAF* wild-type melanoma; *BRAF* mutation status was not tested or recorded for 8 patients (12%; **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). There was no statistically significant difference in age between *BRAF*-mutated and *BRAF* wild-type cohorts ($p=0.13$). Most patients had no prior history of cancer (71%) or autoimmune disease (97%). No significant differences in these general medical characteristics were observed by *BRAF* mutation status. The median time from diagnosis of advanced melanoma to initiation of first-line-treatment was 2 months, ranging from 0 to 29 months (Table 2). Almost all patients had metastases (96%), most frequently located in the lymph nodes, lung, liver, and brain (Table 1). Most patients had good performance status, with Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) of 0 or 1; only 19 patients (28%) had $ECOG \geq 2$.

Treatment history

The median follow-up was 11.7 months [IQR 6.9 – 20.0]. No significant difference in follow-up duration was observed by *BRAF* mutation status ($p=0.24$).

All patients received at least a first-line advanced treatment, 32 (47%) were still on first-line treatment at the end of the study period, and 21 (31%) had started a new treatment (Table 2). Among these 21 patients, 11 (52%) were still on second-line treatment, and 7 (33%) had started a third line. Only one patient received a fourth line. For first-line advanced treatment, 65% of patients initiated an immunotherapy alone, 29% a targeted therapy and 6% a combination (immunotherapy plus targeted therapy or immunotherapy plus chemotherapy) (Figure 1, Table 2).

Among the 33 patients with *BRAF*-mutated melanoma, the first-line advanced treatment was targeted therapy for 20 patients (61%), immunotherapy for 10 patients (30%), and combination therapy (immunotherapy plus targeted therapy) for 3 patients (9%). In the *BRAF* wild-type cohort, all 27 patients received immunotherapy. By the end of the follow-up period, 15 of 33 patients (45%) in the *BRAF*-mutated cohort had started at least one further line of treatment compared with only four patients (15%) in the *BRAF* wild-type cohort (Table 2).

Survival

The median OS was not reached at the end of study follow-up (95% CI, 21.9–not reached), neither overall nor by *BRAF* mutation status (Figure 2). A total of 18 deaths were reported, including 8 and 5 in *BRAF*-mutated and *BRAF* wild-type cohorts, respectively. Overall survival at 24 months was 64.8%, ranging from 52% in the *BRAF* wild-type cohort to 72% in the *BRAF*-mutated cohort ($p=0.91$).

Discussion

The results of this study describe the characteristics of all patients with advanced melanoma treated in the Franche-Comté region in 2017 and 2018, and their treatments and survival in contemporary practice outside of clinical trials. All patients received a current treatment (targeted therapy or immunotherapy) beginning in the first-line setting. The choice of first-line treatment varied according to *BRAF* mutation status: all patients with *BRAF* wild-type melanoma received first-line immunotherapy only versus 30% of patients with *BRAF*-mutated melanoma. A targeted therapy was administered in first line for 61% of patients with *BRAF*-mutated melanoma. Overall survival at 24 months was estimated to be 64.8%.

The study results appear to be consistent with published data, although some of the prior studies were not carried out in the same country or region and the inclusion criteria differed. In this study, mean age was close to 65 years old. In the MELISSA study, performed using the French hospital database, the mean age of adults treated for metastatic melanoma between 2011 and 2013 was 64 years [22]. In the present study, 49% of patients presented with *BRAF*-mutated melanoma, and in the literature, these mutations are estimated to occur at a frequency of 38–50% [11,23].

With regard to survival, an analysis of the French advanced melanoma cohort (MelBase) found that the mean survival time for patients with metastatic melanoma was 23.6 months using the new treatments [24]. In our study, median OS had not been reached at 24 months, suggesting longer survival. The choice of first-line treatments in this study complied with French guidelines of the National Cancer Institute, which recommend that the first treatment should be targeted therapy in the presence of a *BRAF* mutation and immunotherapy for *BRAF* wild-type melanoma [25].

These analyses were performed through the Franche-Comté regional hospital information system, which connects the BPC chemotherapy practice software and the cancer communication record. This information system was set up not to answer a specific research question but instead with the aim of providing patients with the best possible care and follow-up by sharing information among the health professionals involved in their care. The information collected represents the longitudinal medical history directly collected by healthcare professionals in their current practice to monitor their patients and estimate disease evolution. Data were recorded with patients' consent according to French data privacy laws. These data constitute the key variables in any real-world oncology study.

Some limitations of the secondary analysis of existing data must be taken into account nonetheless [26]. The main limitations relate to the nature of these databases, because research questions are formulated after data collection. Important clinical information may be missing, and unrecognized confounding variables can lead to biases. Representativeness and data quality are key issues. There are many methodological recommendations for the collection and use of data in real life to avoid misinterpretation [27]. Over the long term, adding clinical pathology and all pharmacy dispensing data to the Franche-Comté regional hospital information system could be very useful for evaluating care and reconstructing the entire patient medical journey. Currently, drugs dispensed in the community are documented only in the case of electronic hospital prescriptions. The automated linkage of databases is still under development in France, which is why some information could not be studied systematically even though it is collected in practice. Nonetheless, the datasets used in this study were almost complete, with little missing data, and we believe that the data collected are reliable given the method of collection.

Patient selection in this study was exhaustive at a regional level, since all cases treated in the region could be identified. However, metastatic melanoma is relatively rare, with about 3,000 new cases diagnosed annually in France compared with 15,513 new cases of melanoma at all stages. This study was performed using a regional database that included only 2% of the French population; therefore, only 79 patients (68+11) with metastatic melanoma were identified. Nonetheless, this database provides relevant information even for a small sample at a regional level and, above all, offers interesting perspectives for use and development. Indeed, this database could be used to study many different cancers for their clinical characteristics, management, and medical evolution.

It would be of interest to conduct this analysis on a larger population. The linkage of health care data sources is a current topic of discussion in France with the objective of re-using existing data for projects of public interest. The main national medico-administrative databases are already linked into a unique national claims database [28]. More recently, a platform for storing and linking health data (Health Data Hub) has been created to improve the quality of health care [29]. The French claims database (SNDS) is a potential data source but does not contain the clinical information of interest [28]. There are many local hospital databases but merging these different databases into one unique larger database seems complicated because the data collected and the methods of collection are dissimilar and not always compatible. Many hospitals are planning to collect data from different sources and link them together to build a larger database. This is the case, for example, of the multi-country EuMelaReg consortium formed from the merger of data sources from Denmark (Danish metastatic melanoma database), Germany (ADOREg Registry), and The Netherlands (Dutch Melanoma Treatment Registry) to study patients with unresectable or metastatic melanoma [30]. With regard to the present study, to increase the sample size, one possibility could be a linkage to other regional hospital databases using a minimum relevant dataset to increase the sample size or a linkage with claims data. A similar study using MelBase, the national clinical-biological database for advanced melanoma, could be used to verify the results. The MelBase cohort includes patients with stage III unresectable melanoma or metastatic melanoma stage IV, with data collected regularly through 26 French hospitals [24,31].

Conclusions

All 68 patients with unresectable or metastatic melanoma diagnosed in 2017–2018 in the Franche-Comté regional hospital information system received contemporary anticancer therapies in the first-line setting in accordance with guidelines of the French National Cancer

Institute. Median OS was not reached during follow-up. This study was exhaustive at a regional level and analysed information collected directly by healthcare professionals in clinical practice. Linkage among healthcare databases is under development and, when completed, will offer a detailed and integrated information system to study larger numbers of patients in real-life oncology settings.

References

1. Shoo BA, Kashani-Sabet M. Melanoma arising in African-, Asian-, Latino- and Native-American populations. *Semin Cutan Med Surg.* 2009;28(2):96-102.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-386.
4. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cited 14 sept 2020]. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>
5. Melanoma Survival Rates | Melanoma Survival Statistics [Internet]. [cited 14 sept 2020]. <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates-for-melanoma-skin-cancer-by-stage.html>
6. Sandru A, Voinea S, Panaitescu E, Blidaru A. Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. *J Med Life.* 2014;7(4):572-6.
7. Lorentzen HF. Targeted therapy for malignant melanoma. *Curr Opin Pharmacol.* 2019;46:116-21.
8. Khattak M, Fisher R, Turajlic S, Larkin J. Targeted therapy and immunotherapy in advanced melanoma: an evolving paradigm. *Ther Adv Med Oncol.* 2013;5(2):105-18.
9. Herzberg B, Fisher DE. Metastatic melanoma and immunotherapy. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2016;172:105-10.
10. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2517-2526.
11. Longvert C, Saiag P. Actualités dans le mélanome cutané. *Rev Médecine Interne.* 2019;40(3):178-83.
12. Valpione S, Campana LG. Immunotherapy for advanced melanoma: future directions. *Immunotherapy.* 2016;8(2):199-209.
13. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2012;367(2):107-14.
14. Hauschild A, Grob J, Demidov L, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. 1092PD - An Update on Overall Survival (Os) and Follow-On Therapies in Break-3, a Phase Iii, Randomized Trial: Dabrafenib (D) Vs. Dacarbazine (Dtic) in Patients (Pts) with Braf V600E Mutation-Positive Metastatic Melanoma (Mm). *Ann Oncol.* 2014;25:iv378.
15. Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Ribas A, Hogg D, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2581-7.
16. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372(4):320-30.
17. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-723.
18. Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebbé C, Hodi FS, MDX010-20 Investigators. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer.* 2013;119(9):1675-82.
19. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1239-1251.
20. Insee. Populations légales en Bourgogne-Franche-Comté : 2 820 623 habitants au 1 er janvier 2014 - Bourgogne-Franche-Comté - 20 [Internet]. [cited 14 sept 2020].

<https://www.insee.fr/fr/statistiques/2541716>

21. Bégau B, Polton D, Von Lennep. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé L'exemple du médicament [Internet]. [cited 2 déc 2018]. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_donnees_de_vie_reelle_medicaments_mai_2017vf.pdf
22. Fernandes J, Bregman B, Combemale P, Amaz C, de Léotoing L, Vainchtock A, et al. Hospitalisation costs of metastatic melanoma in France; the MELISSA study (MELanoma In hoSpital coSts Assessment). *BMC Health Serv Res.* 2017 8;17(1):542.
23. Institut National du Cancer. Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : faits marquants et synthèse d'activité 2013 [Internet]. 2014. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plateformes-hospitalieres-de-genetique-moleculaire-des-cancers-faits-marquants-et-synthese-d-activite-2013>
24. Kandel M, Allayous C, Dalle S, Mortier L, Dalac S, Dutriaux C, et al. Update of survival and cost of metastatic melanoma with new drugs: Estimations from the MelBase cohort. *Eur J Cancer.* 2018;105:33-40.
25. Institut National du Cancer, Société française de Dermatologie. Synthèse patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV. [Internet]. Décembre 2017 [cited 14/09/2020]. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Patients-atteints-de-melanome-de-stade-III-inoperable-ou-de-stade-IV-Thesaurus>
26. Cheng HG, Phillips MR. Secondary analysis of existing data: opportunities and implementation. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2014;26(6):371-5.
27. Sobel R, Girman C, Ehrenstein V, Nyberg F, Soriano-Gabarró M, Toh D. ISPE's Position on Real-World Evidence (RWE) [Internet]. 2020. [cited 12 sep 2020]. <https://pharmacoepi.org/pub/?id=136DEC1-C559-BA4F-92C4-CF6E3ED16BB6>
28. Scailteux LM, Droitcourt C, Balusson F, Nowak E, Kerbrat S, Dupuy A et al. French administrative health care database (SNDS): The value of its enrichment. *Thérapie.* 2018;74(2):215-23.
29. Health data hub - mission de préfiguration [Internet]. [cited 25 janv 2019]. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/181012_-_rapport_health_data_hub.pdf
30. Weichenthal M, Akkooi ACJ van, Mohr P, Ellebaek E, Svane I-M, Ugurel-Becker S, et al. EUMelaReg: A European platform for outcome research on real world treatment data of patients with advanced melanoma. *Ann Oncol.* 2018;29:viii459.
31. Allayous C, Meda LD, Barthelemy M, Benessiano J, Liegey E, Demerville L, et al. MelBase, constitution et suivi d'une cohorte nationale de patients atteints de mélanome stade III inopérable ou stade IV avec collection d'une base de données clinico-biologiques. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 2014;141(12):396

Table 1. Characteristics of patients with advanced melanoma treated in the Franche-Comté region in 2017 and 2018

Characteristics	All patients (n=68)	BRAF mutation status ¹		p-value
		Mutated (n=33)	Wild-type (n=27)	
Sex, n (%)				0.44
Men	40 (59)	20 (61)	13 (48)	
Age, years				0.13
Mean ± standard deviation	65 ± 15	62 ± 17	69 ± 12	
Median (Q1 - Q3)	67 (57 - 74)	67 (49 - 73)	72 (57 - 78)	
Body mass index (kg/m ²)				0.56
Mean ± standard deviation	27 ± 6	27 ± 5	27 ± 8	
Median (Q1 - Q3)	26 (23 - 31)	26 (23 - 31)	26 (22 - 29)	
Range	16 - 56	20 - 36	16 - 56	
Autoimmune disease, n (%)	2 (3)	1 (3)	1 (4)	0.89
Prior history of cancer, n (%)	20 (29)	11 (67)	6 (22)	0.40
ECOG performance status, n (%)				0.75
0 - 1	49 (72)	26 (79)	20 (74)	
≥ 2	19 (28)	7 (21)	7 (26)	
Initial diagnosis stage (TNM), n (%)				0.25
IA to IIIB	28 (41)	16 (49)	10 (37)	
IIIC	5 (7)	3 (9)	2 (7)	
IV	11 (16)	6 (18)	4 (15)	
missing	24 (35)	8 (24)	11 (41)	
Diagnosis stage (TNM) at initiation of systemic treatment, n (%)				
IA to IIIB	17 (25)	8 (24)	7 (26)	
IIIC	9 (13)	6 (18)	3 (11)	
IV	30 (44)	17 (52)	11 (40)	
missing	12 (18)	2 (6)	6 (23)	
Metastases, n (%) ²	65 (96)	32 (97)	25 (93)	0.58
Location of metastasis, n (%)				
Lymph nodes	37 (57)	21 (66)	15 (60)	0.78
Lung	32 (49)	17 (53)	12 (48)	0.79
Liver	21 (32)	8 (25)	6 (24)	0.93
Skin	20 (31)	12 (38)	7 (28)	0.85
Brain	21 (32)	14 (44)	5 (20)	0.09
Bones	13 (20)	6 (19)	4 (16)	0.73
Kidney	8 (12)	5 (16)	3 (12)	0.78
Abdomen	3 (5)	2 (6)	1 (4)	0.83
Muscle	3 (5)	2 (6)	1 (4)	0.83
Pancreas	2 (3)	1 (3)	1 (4)	0.69
Spleen	1 (2)	1 (3)	0 (0)	0.37
Stomach	1 (2)	0 (0)	1 (4)	0.44

¹BRAF mutation status was not available for 8 patients.

²Metastases occurring during follow-up were included.

ECOG, Eastern Cooperative Oncology group.

Table 2. Treatment history of 68 patients with advanced melanoma

Characteristics	<i>BRAF</i> mutation status			p-value
	All patients (n=68)	Mutated (n=33)	Wild-type (n=27)	
Time from advanced diagnosis to first line, months				0.18
Mean ± standard deviation	3 ± 5	3 ± 5	4 ± 6	
Median (Q1 - Q3)	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	2 (1 - 4)	
Treatment lines: status and type				
First treatment line status	68 (100)	33 (100)	27 (100)	0.02
Ongoing	32 (47)	11 (33)	20 (74)	
Stopped due to disease progression	20 (29)	14 (42)	4 (15)	
Stopped due to death	12 (18)	5 (15)	2 (7)	
Stopped due to toxicity	4 (6)	3 (9)	1 (4)	
Type of treatment				
Targeted therapy only	20 (29)	20 (61)	0	
Immunotherapy only	44 (65)	10 (30)	27 (100)	
Immunotherapy+ targeted therapy	3 (4)	3 (9)	0	
Immunotherapy + chemotherapy	1 (2)	0	0	
Second treatment line status	21 (31)	15 (45)	4 (15)	
Ongoing	11 (52)	8 (53)	2 (50)	
Stopped due to disease progression	7 (33)	5 (33.3)	1 (25)	
Stopped due to death	3 (14)	2 (13.4)	1 (25)	
Stopped due to toxicity	0	0	0	
Type of treatment				
Targeted therapy	6 (29)	6 (40)	0	
Immunotherapy	14 (67)	9 (60)	4 (100)	
Immunotherapy+ targeted therapy	1 (5)	0	0	
Third treatment line status	7 (33)	5 (15)	1 (4)	
Ongoing	4 (57)	3 (60)	0	
Stopped due to disease progression	1 (14)	0	0	
Stopped due to death	2 (29)	1 (20)	0	
Stopped due to toxicity	0	1 (20)	1 (100)	
Type of treatment				
Targeted therapy	5 (71)	3 (60)	1 (100)	
Immunotherapy	2 (29)	2 (40)	0	

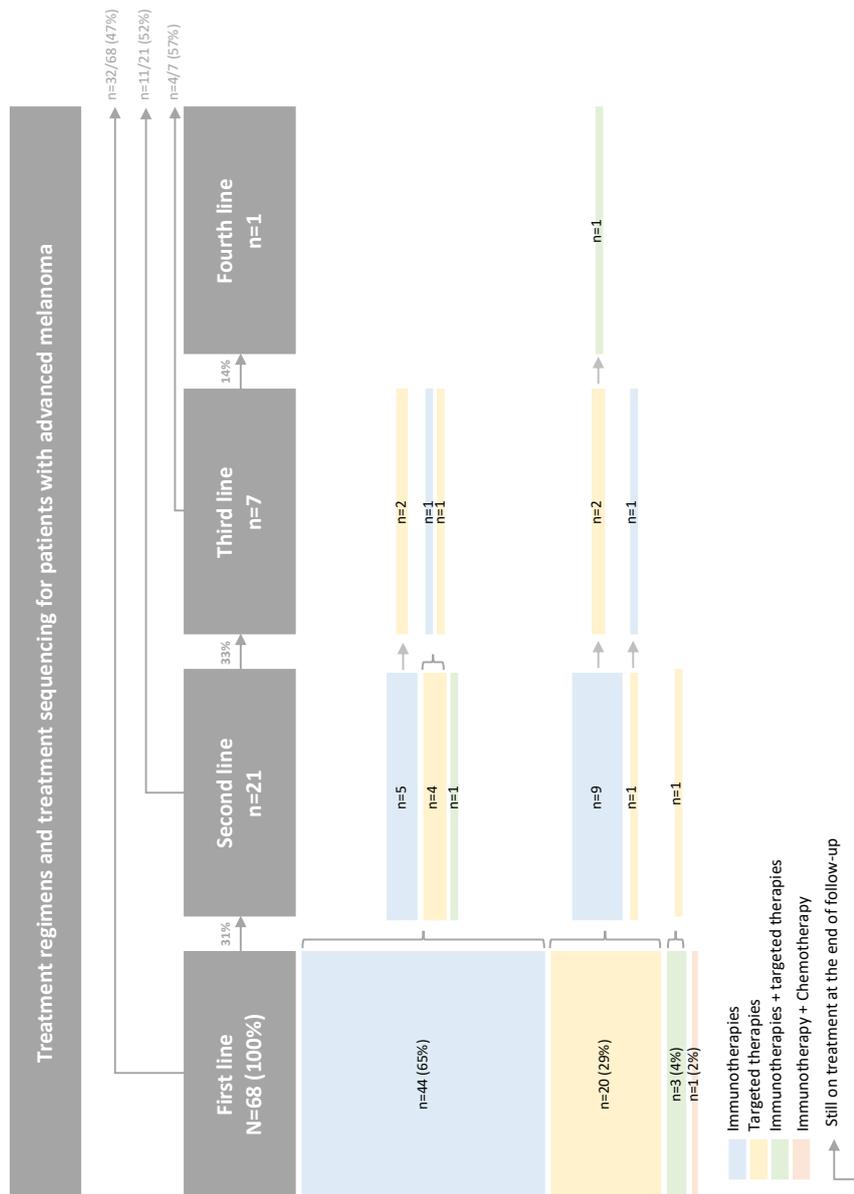
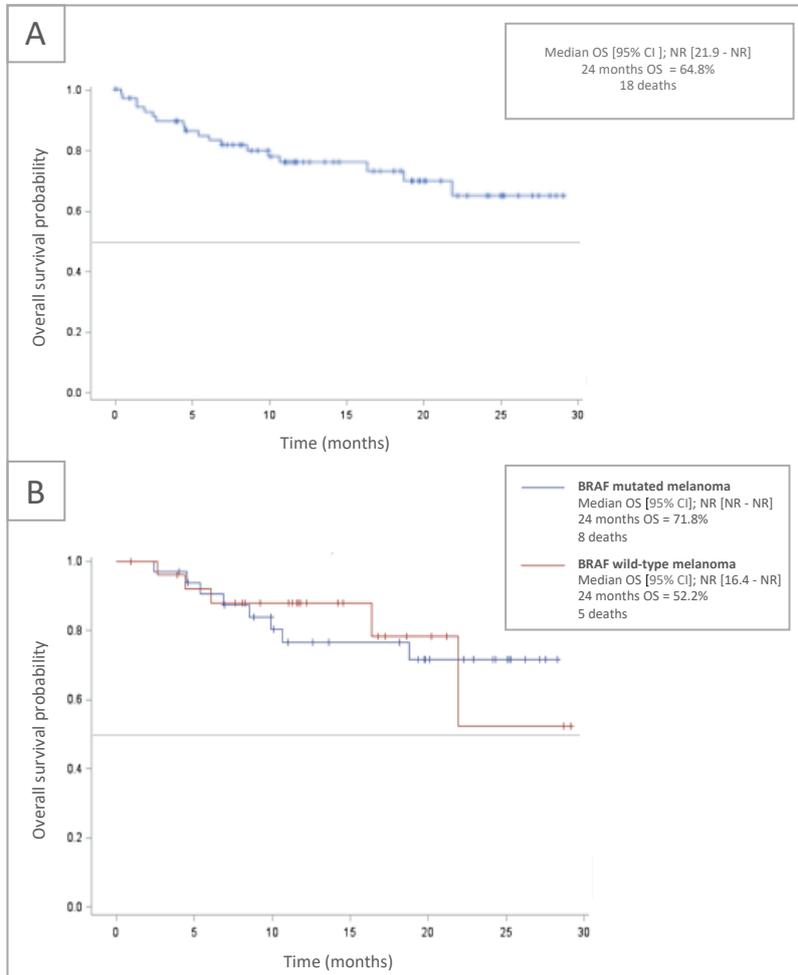


Figure 1. Representation of advanced stage treatment regimens for patients with advanced melanoma in the Franche-Comté region, (N=68)



+ Each tick mark represents one censored patient

Figure 1 Overall survival (OS) of patients with advanced melanoma based on an analysis of the Franche-Comté database: (A) all patients (N=68) and (B) by *BRAF* mutational status (*BRAF*-mutated melanoma, N=33; *BRAF* wild-type, N=27)

3. ÉTUDES PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR LE PEMBROLIZUMAB

3.1. Étude sur l'utilisation du pembrolizumab en France chez les patients atteints de mélanome métastatique et évolution du cancer – étude réalisée sur la cohorte nationale MELBASE

3.1.1. Contexte

La demande initiale d'autorisation de mise sur le marché du pembrolizumab pour le traitement du mélanome avancé a été déposée auprès de l'Agence Médicale Européenne (EMA) le 5 juin 2014. Le pembrolizumab a été disponible en France sous autorisation temporaire d'utilisation de cohorte entre août 2014 et septembre 2015. L'autorisation de mise sur le marché a été effective à partir du 17 juillet 2015. Le 16 mars 2016, le taux de remboursement du pembrolizumab en France a été défini par la commission de la transparence. Le 10 janvier 2017, l'inscription du pembrolizumab sur la liste des spécialités en sus du GHS est parue au journal officiel dans le cadre du traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique), conformément à l'indication de l'AMM. L'indication de l'ATU était moins étendue que l'indication de l'AMM. Dans le cadre de l'ATU, le pembrolizumab était indiqué chez les patients dont le mélanome ne présentait pas de mutations BRAF, dès la première ligne de traitement et chez les patients dont la tumeur présentait une mutation BRAF, seulement après progression suite à un traitement par BRAF inhibiteurs ou avec une contre-indication aux alternatives thérapeutiques. Ainsi, entre septembre 2015 et janvier 2017, le pembrolizumab a donc été utilisé par les collectivités dans les indications de l'ATU, dans les conditions définies par l'article L162-16-5-2 du Code de la sécurité sociale. Depuis janvier 2017, l'indication a été étendue aux patients présentant un statut mutationnel BRAF positif et n'ayant pas reçu de traitement ciblé auparavant.

Il existe une incertitude quant à la manière dont le pembrolizumab est utilisé en pratique réelle mais également sur la séquence optimale de traitement et le positionnement du pembrolizumab dans celle-ci notamment, chez les patients dont la tumeur exprime une mutation BRAF.

Pour les autorités sanitaires, le recueil et l'analyse de données sur l'utilisation du pembrolizumab dans la pratique clinique devraient permettre de réduire l'incertitude et compléter les données des essais cliniques. Les principales recommandations de la HAS lors de l'évaluation économique du pembrolizumab pour le mélanome avancé, étaient, d'effectuer un suivi des patients traités par un anti-PD1 pour étudier et réévaluer les modalités d'utilisation et estimer l'efficacité dans la pratique courante. Un second axe portait sur les modalités d'arrêts. En effet, il n'existe pas de durée de traitement recommandée dans la prise en charge du mélanome métastatique. Le traitement est poursuivi tant qu'il existe un bénéfice pour le patient ou si une toxicité inacceptable survient. Comment les professionnels de santé choisissent d'arrêter le traitement et dans quels délais ? La HAS recommandait aussi de mettre en œuvre des études pour déterminer les critères d'arrêt en raison d'un manque d'efficacité, la durée optimale des traitements et les procédures d'interruption du traitement une fois la rémission ou la guérison obtenue. C'est dans ce contexte, pour tenter de répondre à certains de ces objectifs, que l'étude suivante a été réalisée.

3.1.2. Objectifs

Les objectifs principaux de cette étude étaient de décrire : (i) les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients recevant un traitement par pembrolizumab dans le cadre de la prise en charge d'un mélanome avancé ; (ii) l'utilisation du pembrolizumab (ligne de traitement, nombre de cycle, retard de dose et durée d'utilisation en pratique courante) ; et (iii) l'arrêt du traitement en termes de nombre de patients concernés par une interruption du traitement, de raisons d'arrêt, de durée de traitement par raison d'arrêt, et de traitement suivant l'arrêt du pembrolizumab.

L'objectif secondaire était d'estimer la survie globale et la survie sans progression en pratique courante.

Les objectifs exploratoires étaient de décrire la réponse tumorale en pratique courante et le retraitement par pembrolizumab en termes de nombre et proportion de patients retraités et de délai pour le retraitement.

3.1.3. Méthode

L'étude a été réalisée à partir des données de la cohorte MELBASE. Il s'agit de la cohorte française de mélanomes avancés (stade III non résecable et métastatique (stade IV)) soutenue par l'INCa. MELBASE est la première base de données clinico-biologique nationale sur le mélanome avancé en France. Au moment de l'analyse, 26 centres français participaient à l'enrichissement de la cohorte.

L'objectif principal de MELBASE est d'établir une base de données avancée sur le mélanome avec une biobanque virtuelle comprenant des informations cliniques et radiologiques précises.

Les objectifs secondaires de la cohorte sont de permettre :

- la réalisation d'analyses épidémiologiques descriptives et études de corrélation avec les données cliniques, biologiques et socio-économiques ;
- la validation et l'indentification de nouveaux facteurs pronostic clinique du mélanome métastatique ;
- la définition de biomarqueurs prédictifs de la réponse et de la toxicité des traitements ;
- l'estimation des coûts de prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique.

Les patients recrutés sont des adultes, atteints d'un mélanome métastatique de stade III non résecable ou IV et sans traitement systémique à l'inclusion, sauf exception d'un traitement adjuvant. Les critères d'exclusion sont le mélanome de la choroïde, les mélanomes résecables de stade I, II ou III, le refus de participation des patients et les patients sous surveillance administrative.

Ont été inclus dans l'étude tous les patients qui ont initiés un traitement par pembrolizumab entre le 1er avril 2016 et le 30 septembre 2017. La date index a été définie comme la date de première administration du pembrolizumab. Les patients ont été suivis deux ans après l'initiation du pembrolizumab (Figure 22). Les analyses ont été menées en sous-groupes selon la ligne de traitement.

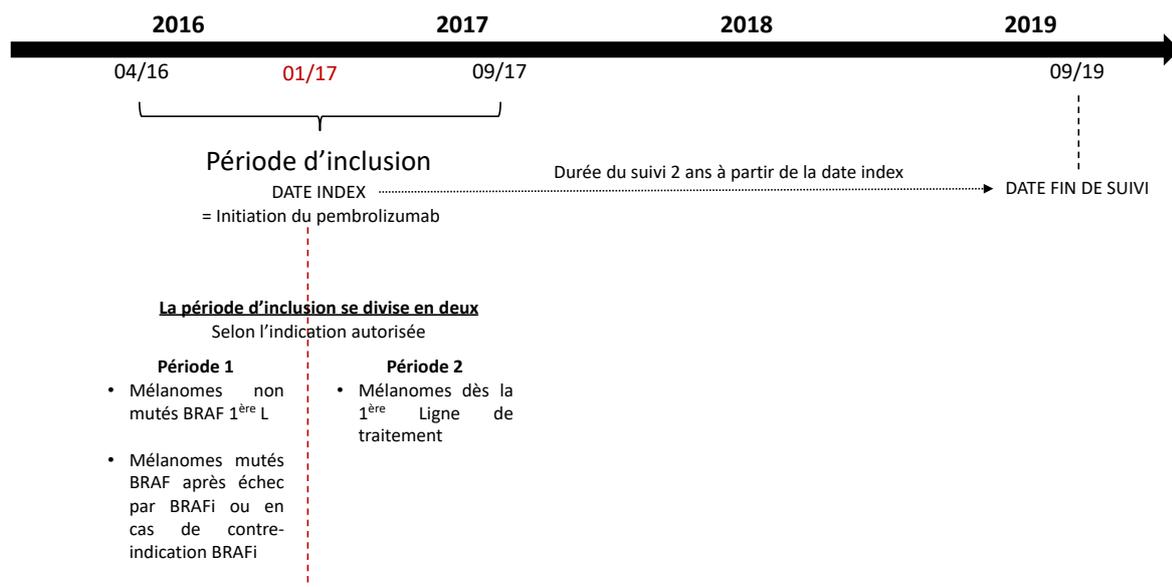


Figure 22. Représentation graphique du design de l'étude sur la cohorte Melbase

3.1.4. Résultats et discussion

Au total, 223 patients répondaient aux critères d'inclusion. La majorité des patients ont commencé le pembrolizumab comme traitement de première ligne (60%) contre 16% en deuxième ligne et 24% en troisième ligne ou plus. Parmi les patients traités en première ligne, 43% ont reçu un premier diagnostic de mélanome de stade IV, contre 14% en deuxième ligne et 26% en troisième ligne ou plus. La répartition des patients selon le type histologique était la suivante 42% de mélanomes à diffusion superficielle, 16% de mélanomes nodulaires, 5% de mélanomes acral-lentigineux. Le type histologique était manquant pour 33% des patients. Au cours de la période d'étude 22% des patients ont présenté des métastases cérébrales (actives et inactives).

Le pourcentage de patients avec un mélanome muté BRAF était de 16% chez les patients traités par pembrolizumab en première ligne, 78% chez les patients traités par pembrolizumab en première ligne et 83% chez les patients traités par pembrolizumab à partir de la 3^{ème} ligne.

La survie globale était différente en fonction de la ligne de traitement ou du statut mutationnel BRAF. La durée de survie sans progression était plus longue chez les

patients traités en première ligne et chez les patients dont le mélanome ne présentait pas de mutation BRAF. La médiane de survie était chez les patients mutés BRAF versus les patients sauvages, parmi ceux traités en première ligne par pembrolizumab était de 32.6 mois (95% CI, 25.2–NR) vs. NR (95% CI, 18.8–NR). Le taux de survie des patients avec des métastases cérébrales était de 45.3% (95% CI, 33.3–61.6%) à 24 mois. En première ligne, 49% des patients ont eu une réponse complète ou partielle contre 39% en deuxième ligne et 26% en troisième ligne ou plus.

La base de données n'est pas exhaustive de la population française de patients atteints d'un mélanome avancé non opérable ou métastatique. Toutefois, le nombre de patients est non négligeable puisqu'en l'espace d'un an et demi plus de 200 patients ont été inclus. Pour l'ensemble de ces patients des informations cliniques précises baseline telles que le statut mutationnel BRAF, le taux de LDH, le score de performance ECOG étaient disponibles ainsi que des informations cliniques concernant le suivi des patients et en particulier l'évolution de la maladie avec des données de survie globale et sans progression, de réponse au traitement avec le détail de réponse complète, réponse partielle, stabilisation et progression.

Le choix de la base de données présente ainsi l'avantage d'apporter des informations cliniques précises sur le mélanome et sa prise en charge chez les patients français. L'utilisation du SNDS aurait probablement permis d'étudier un nombre de patient plus important. Toutefois, dans les bases de données médico-administratives, le statut mutationnel BRAF n'est pas enregistré et la ligne de traitement ne peut se calculer que par l'intermédiaire d'algorithmes décisionnels complexes. Dans cette étude, une différence notable a été enregistré concernant la survie et/ou la réponse au traitement en fonction de la ligne de traitement et du statut mutationnel. Il était donc intéressant de pouvoir collecter ces informations via une base de données clinique.

L'une des principales inquiétudes concernant les études longitudinales réalisées sur des cohortes de patients est le biais d'attrition avec la possibilité que des informations soient manquantes pour certains patients aléatoirement ou en lien avec certains facteurs. S'ajoute à cela, le nombre de perdus de vue potentiel et la possibilité sur les CRF soient de moins en moins bien complétés au fil du suivi. Dans cette étude, il n'y a eu que peu de perdus de vues et la plupart des informations ont pu être récupérées.

Les informations importantes telles que le stade, la présence de mutations BRAF, la présence de métastases cérébrales, les dates de diagnostics et les traitements utilisés de comprenaient pas de données manquantes. Certaines données, telles que le type histologique pouvaient être manquante, avec 8% de patients traités en première ligne par pembrolizumab pour lesquels le stade n'a pas été récupéré, soit 33% des patients pour lesquels il était non interprétable ou manquant. Compte tenu des objectifs, les données manquantes n'ont pas perturbé les analyses prévues.

Des différences sont observées selon la ligne de traitement par pembrolizumab. Toutefois, il est envisageable que la ligne de traitement soit directement corrélée au statut mutationnel BRAF du patient mais aussi à l'avancée de sa pathologie. Dans cette étude, la variation du pourcentage de patients avec un mélanome porteur d'une mutation BRAF était très différent en fonction de la ligne de traitement par pembrolizumab. De plus, la période d'étude couvre une partie de la période post ATU d'avril 2016 à janvier 2017 et une partie de la période post JO de janvier 2017 à septembre 2017. Il est donc probable que les patients sélectionnés tout au long de la période d'inclusion ne soient pas identiques puisque l'indication thérapeutique a évolué en cours de période. Pour cette raison, des analyses en sous-groupes avaient été prévues en fonction de la période d'inclusion d'une part (avant versus après la parution du prix au journal officiel), selon le statut mutationnel BRAF d'autre part et enfin selon la ligne de traitement. L'ensemble des résultats n'ont pas pu être présenté dans l'article. Il aurait été intéressant de pouvoir réaliser les analyses par ligne de traitement mais également en fonction du statut mutationnel dans chaque ligne de traitement. Cette analyse était compliquée à réaliser compte tenu de la taille de l'échantillon. Les différences observées par lignes de traitement devraient donc être interprétées avec précaution en envisageant un impact potentiel du statut mutationnel BRAF de la tumeur.

Article soumis à la revue Immunotherapy

3.1.5. Résumé

Introduction – Le pembrolizumab est un traitement innovant récent (AMM obtenue en 2015) et est utilisé en France dans son indication actuelle pour la prise en charge du mélanome avancé non opérable ou métastatique depuis janvier 2017. Aujourd'hui, il existe des incertitudes concernant la population réellement traitée par pembrolizumab, ses modalités d'utilisation en France, et sur son efficacité dans la pratique courante.

Objectifs - Cette étude avait pour objectif de décrire les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients, l'utilisation et l'arrêt du pembrolizumab, d'estimer la survie globale, la survie sans progression, la réponse tumorale et le retraitement par pembrolizumab en pratique courante.

Méthode - L'étude a été réalisée à partir des données de la cohorte Melbase, la première base de données clinico-biologique nationale sur le mélanome avancé en France. Tous les patients adultes avec un mélanome de stade III non résécable ou de stade IV initiant un traitement par pembrolizumab entre le 1^{er} avril 2016 et le 30 septembre 2017 ont été inclus dans l'étude.

Résultats – L'étude a porté sur 223 patients. Près de 60% des patients étaient traités par pembrolizumab en première ligne de traitement. Le pourcentage de patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation BRAF était de 16% chez les patients traités par pembrolizumab en première ligne, de 78% pour la deuxième ligne et de 85% pour la troisième ligne.

Discussion – La ligne de traitement est un indicateur directement impacté par le statut mutationnel BRAF, aussi les différences observées entre chacune des lignes sont à mettre en regard avec le nombre de patients mutés au sein de chacune des lignes. La base de données n'était pas exhaustive mais plus de 200 patients ont été inclus et des variables cliniques indispensables à la compréhension de la prise en charge du mélanome ont pu être identifiées.

Real world effectiveness of pembrolizumab in advanced melanoma: Analysis of a French national clinicobiological database

Short running title: Real-world pembrolizumab in advanced melanoma [

Emilie Casarotto¹, Sheenu Chandwani², Laurent Mortier³, Olivier Dereure⁴, Caroline Dutriaux⁵, Sophie Dalac⁶, Emilie Scherrer⁷, Laurie Lévy-Bachelot¹, Laetitia Verdoni¹, Gaëlle Farge¹, Clara Allayous⁸, Bastien Oriano⁸, Stephane Dalle⁹, Celeste Lebbe^{8,*}

¹MSD France, Puteaux, France

²Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ USA

³CHRU de Lille, Dermatology Department, University of Lille, ONCO-THAI INSERM, U1189, Lille, France

⁴University Hospital of Montpellier, Dermatology Department, Montpellier, France

⁵Bordeaux Saint-André Hospital, Dermatology Department, Bordeaux, France

⁶University Hospital of Dijon, Dermatology Department, Dijon, France

⁷MSD, London, UK

⁸Université de Paris, AP-HP Saint-Louis Hospital, Dermatology Department, INSERM U976, Paris, France

⁹Hospices Civils de Lyon, Dermatology department, Cancer Research Center of Lyon, Pierre-Bénite, France

Emails – emilie.casarotto@gmail.com, sheenu.chandwani@merck.com, laurent.mortier@chru-lille.fr, o-dereure@chu-montpellier.fr, caroline.dutriaux@chu-bordeaux.fr, sophie.dalac@chu-dijon.fr, emilie.scherrer@msd.com, laurie.levy-bachelot@msd.com, laetitia.verdoni@msd.com, gaëlle.farge@msd.com, clara.allayous@aphp.fr, bastien.orian@aphp.fr, stephane.dalle@chu-lyon.fr, celeste.lebbe@aphp.fr

***Author for correspondence:** Pr Celeste Lebbe

Author Contributions: Conception and design of the study: EC, BO, ES, LLB, CL. Data analysis: BO. Interpretation of findings, critical review, and revision of the manuscript: All authors. All authors read and approved the final manuscript and agree to be accountable for all aspects of the work.

Acknowledgements: Dr. Casarotto's current affiliation is Ividata Life Sciences, Levallois Perret, France

Financial disclosure: This work was supported by Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA. The funder of the study participated in development of the study design and funded the analysis of the data. All authors, including those employed by Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA, participated in the data interpretation and writing of the manuscript. Industrial partners supporting MelBase include Bristol-Myers Squibb, Roche, MSD, Amgen, Novartis, Incyte, Pierre Fabre, Pfizer, Sanofi, Merck Serono, Leo Pharma, Avantis Medical Systems, Genevrier, Roche/Genentech, Kiowa Kirin, Recordati, Janssen-Cilag

Information pertaining to writing assistance: Editorial assistance was provided by Elizabeth V. Hillyer, DVM (freelance). This assistance was funded by Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA.

Ethical disclosure: The de-identified dataset supporting the conclusions of this article was provided by MelBase. The MelBase protocol was approved by the French Ethics Committee (CPP Ile-de-france XI, n°12027, 2012), and patients provided written informed consent to be included in MelBase (clinicaltrials.gov number NCT02828202). The data remained deidentified throughout the analyses to protect patient confidentiality.

Data sharing statement: n/a

Word count: ~3150

Figure number: 3

Table number: 5



Abstract

Aims: To describe real-world pembrolizumab administration and outcomes for advanced melanoma in France.

Methods: Using the MelBase longitudinal database, this multicenter historical-prospective study examined treatment and outcomes of patients with nonuveal, unresectable stage III/IV melanoma initiating pembrolizumab from April 2016 through September 2017, with follow-up to September 2019. Kaplan-Meier time-to-event analyses were conducted.

Results: Of 223 patients (median age 67; 51% men), 134 (60%), 36 (16%), and 53 (24%) initiated pembrolizumab in first-, second-, and third-line, respectively. Median overall survival (months) was 32.6 (95% CI, 20.3-not reached [NR]), 14.4 (8.6-NR), and 9.3 (6.4-NR), respectively. Best real-world tumor response of complete or partial response was recorded for 49%, 39%, and 26% of patients, respectively.

Conclusions: Study results support benefits of pembrolizumab therapy for advanced melanoma.

Keywords: cohort study; oncology; melanoma; immunotherapy; pembrolizumab; survival

Introduction

Guidelines for the treatment of advanced melanoma in Europe are based on the results of randomized controlled trials (RCTs) [1]. Currently, immunotherapies such as the anti-PD-1 agents pembrolizumab and nivolumab form the cornerstone of systemic therapy for advanced melanoma together with BRAF/MEK targeted therapies (the latter for *BRAF*-mutant melanoma) [1]. However, many patients are treated outside of the RCT setting, and the results of observational studies provide important information for understanding the effectiveness of therapies outside of RCTs [2-4]. Moreover, the findings of RCTs may not be generalizable to real-life clinical practice because of close monitoring of the trial environment and strict eligibility criteria that exclude many patients, such as those with poor performance status or active/untreated brain metastases [5].

In France, pembrolizumab was first made available for advanced melanoma under temporary use authorization (ATU), the early access program starting in September 2015 in a restricted population relative to its full marketing authorization indication. The early access indication included use of pembrolizumab therapy for *BRAF* wild-type tumors from first line, and for *BRAF*V600-mutated tumors that had progressed after treatment with a BRAF inhibitor, or with contraindications to targeted therapies. Subsequently, on January 10, 2017, the official gazette publication was released, and pembrolizumab became available with reimbursement within its full marketing authorization indication, including in the first-line setting irrespective of tumor *BRAF* mutation status.

The French National Authority for Health, Haute Autorité de Santé (HAS), recommends generation of complementary survival data in real-world clinical practice to reduce uncertainty around trial results in French settings. In the efficiency opinion from March 16, 2016, a real-world study of pembrolizumab therapy for advanced melanoma was requested by the Economic and Public Health Assessment Committee (CEESP), a dedicated committee within the HAS in charge of assessing the cost-effectiveness of treatments. While real-world observational studies of anti-PD-1 therapy for melanoma in the United States and European countries have been published recently [6-9], there remains a need for studies following large patient cohorts in the French healthcare setting since anti-PD-1 approvals [10,11].

The aim of this study was to describe the real-world use of pembrolizumab therapy for treating advanced melanoma in France during the early access program and after full authorization. The primary objectives were to describe demographic and clinical characteristics of patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab,



pembrolizumab utilization patterns, and pembrolizumab discontinuation. Secondary and exploratory objectives were to describe the real-world clinical outcomes of pembrolizumab therapy.

Methods

Patients and study design

This multicenter historical-prospective cohort study employed data from MelBase, a longitudinal clinical database linked with a virtual biobank, established in 2013 as the first French national clinicobiological database for advanced melanoma [12,13]. Overseen by a team bringing together medical, bioinformatic, health economic, and scientific expertise, MelBase is sponsored by the French National Cancer Institute and industrial partners and administered by the Public Hospitals of Paris (AP-HP) Department of Clinical Research and Innovation [12-14]. The 26 participating centers from the GCC group (skin cancer group of the French Dermatology Society) recruit approximately 300 patients per year and use an electronic case report form (eCRF) for prospective collection of clinical and radiological information, with on-site training for data entry by the MelBase coordination team. Each center has a biobank, supported by a central Biological Resource Center (CRB).

Information collected in the Melbase eCRF for each patient includes demographics, clinical features of initial melanoma diagnosis, medical background, advanced tumor characteristics, treatment history before initiating pembrolizumab, details regarding pembrolizumab administrations, response assessments, discontinuation status and reasons, rechallenge, and vital status. Data are updated every 3 months, and then at each change in line of therapy. A regular monitoring of all data is performed remotely based on a list of requests (data missing, consistency issues, etc.) with special care regarding key data, such as efficacy or safety data. In cases of unknown vital status, the MelBase monitoring team follows up with the treating center to determine whether there was notification of a patient's death.

Enrollment in MelBase requires availability of a tumor sample for histologic confirmation of advanced primary melanoma (unresectable stage III or stage IV), diagnosed at age 18 years or older, without prior systemic treatment other than adjuvant treatment. Patients with uveal melanoma and earlier stages of melanoma are not included in MelBase.

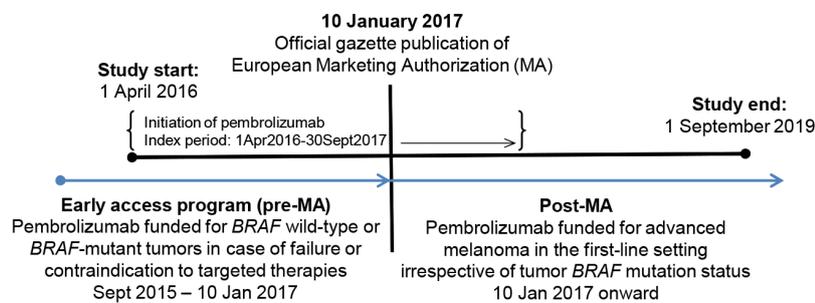
The study population included patients enrolled in MelBase with advanced melanoma who initiated pembrolizumab treatment from April 1, 2016, through September 30, 2017



(index period), outside of a clinical trial setting. The study period ended on September 1, 2019, providing almost 2 years of potential minimum follow-up. This resulted in inclusion of patients prescribed pembrolizumab in both the ATU period (early access, restricted indication) and the post-ATU time period (full indication; **Figure 1**).

The MelBase protocol was approved by the French Ethics Committee (CPP Ile-de-france XI, n°12027, 2012), and patients provided written informed consent to be included in MelBase (clinicaltrials.gov number NCT02828202).

Figure 1. Study timeline for enrollment of patients with advanced melanoma initiating pembrolizumab therapy from April 1, 2016, to September 30, 2017 (index period). MA: marketing authorization.



Assessments

The primary study objectives were to describe patient characteristics and pembrolizumab treatment patterns, including rate and reasons for discontinuing pembrolizumab therapy. Secondary objectives were to estimate overall survival (OS), defined as the time from pembrolizumab initiation to death, and real-world progression-free survival (rwPFS), defined as the time from pembrolizumab initiation to the first documented disease progression or death due to any cause, whichever occurred first, with censoring on date of the last recorded activity in the eCRF. Patients lost to follow-up were censored at the date of their last recorded activity, and patients who were still alive, as reported in their eCRF, were censored at the end of follow-up.

Exploratory objectives included estimating real-world tumor response (rwTR) with pembrolizumab therapy, rechallenge with anti-PD-1 therapy, and time to rechallenge.



Clinical or radiological progression was determined by the presence of new lesions or progression of existing lesions on clinical and radiological evaluation during the prospective follow-up according to RECIST 1.1 [15], based on local investigator interpretation. The rwTR was determined from physician's notes in the eCRF as complete response, partial response, stable disease, or progressive disease, with the best real-world response used for patients with multiple assessments within a line of pembrolizumab therapy. In addition, we investigated the real-world time to next treatment (rwTTNT) for patients who initiated pembrolizumab as first-line systemic therapy, defining rwTTNT as the time from first pembrolizumab dose to first dose of the subsequent treatment or death, as previously described [8]; patients with no subsequent treatment were censored at their last recorded activity in the eCRF.

Pembrolizumab discontinuation was defined as a treatment gap of >12 weeks (4 times the treatment interval) or an eCRF notation indicating the "stop of treatment." Rechallenge was defined as anti-PD-1 therapy (pembrolizumab or nivolumab) administration \geq 12 weeks after the previous dose or administration after an eCRF record of treatment discontinuation [16]. The time to rechallenge was defined as the interval between last dose of pembrolizumab in the first course and first dose of pembrolizumab in the second course.

Statistical analyses

A formal calculation of sample size and power was not performed because of the descriptive nature of the study. All analyses were stratified by pembrolizumab line of therapy. Baseline demographic and disease characteristics were summarized as numbers and percentages for categorical variables, and as mean, standard deviation (SD), median, interquartile range (IQR), and range for continuous variables, as appropriate. Missing data were also computed for each variable.

Real world time-to-event outcomes including OS, rwPFS and rwTTNT were estimated using the Kaplan-Meier method with associated 95% confidence interval (CI). In addition, the numbers and proportions of patients were calculated for the real-world response categories (complete response, partial response, stable disease, or progressive disease), those who discontinued pembrolizumab therapy, reasons for discontinuation, and rechallenge. Patients censored before 12 months were patients actually lost to follow-up (most commonly patients who had finished their follow-up). The log-rank test was used to compare differences in survival and rwPFS for the first line of therapy by *BRAF* mutation status, applying



multiple imputation methods to account for missing baseline data [17]. The follow-up period was calculated from the first dose of pembrolizumab to the recorded activity for each patient.

Data analyses were conducted using R statistical software version 3.3.1 and the R MICE (Multivariate Imputation by Chained Equations) package [17] to address missing data (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results

Patients

Of 1940 patients included in MelBase in September 2019, 734 (38%) received at least one pembrolizumab dose, including 234/734 patients (32%) who initiated pembrolizumab from April 1, 2016, to September 30, 2017. Eleven patients were excluded from the study for withdrawal of consent or loss to follow-up. The final study population included 223 eligible patients with advanced melanoma initiating pembrolizumab at 26 centers across France during this period. Ninety-three patients (42%) initiated pembrolizumab from April 1, 2016, to January 9, 2017, under the early access program, and 130 (58%) initiated pembrolizumab from January 10, 2017 to September 30, 2017.

Overall median age was 67 years (range 20–90 years), and 43 patients (19%) were younger than 50 years of age; 114 patients (51%) were men. The majority of patients initiated pembrolizumab as first-line therapy (134, 60%), while 36 initiated as second-line (16%), and 53 as third-line or later therapy (24%). Patient characteristics by line of therapy at pembrolizumab initiation are summarized in **Table 1**. Median ages were 72, 59, and 56 years for patients initiating pembrolizumab in first-, second-, and third-line/later. Most patients had good performance status, with Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) of 0 or 1; only 17 patients (8%) had ECOG PS ≥ 2 . Overall, one-fifth of patients had one or more brain metastases (50; 22%, including both active and inactive brain metastases), and one-third (72; 32%) had an elevated lactate dehydrogenase (LDH) level at the time of pembrolizumab initiation, including 11 (5%) with LDH >2 times the upper limit of normal (**Table 1**).

Melanoma was first diagnosed at stage IV (AJCC 7 staging [18]), for 25%, 14%, and 26% of patients initiating pembrolizumab in first-, second-, and third-line/later, respectively (**Table 2**). The most common histological type overall was superficial spreading melanoma (42%), followed by nodular melanoma (16%) and acral lentiginous melanoma (5%).



The median age of the 93 patients (42%) with *BRAF*-mutant tumors was 56 years, while the median age of the 130 patients (58%) with *BRAF* wild-type tumors was 73 years; the age ranges were similar (20–88 and 24–90 years, respectively). The *BRAF*-mutant cohort included a slightly higher percentage of men than women (54% vs. 46%), while percentages of men and women were similar in the *BRAF* wild-type cohort (49% vs. 51%).

Among the 93 patients with *BRAF*-mutant tumors, 72 (81%) had received prior systemic therapies. The percentages of patients with *BRAF*-mutant tumors in first-, second-, and third-line/later cohorts were 16%, 78%, and 83%, respectively, and the most common prior systemic therapy was targeted therapy (**Table 1**).



Table 1. Baseline patient demographic and clinical characteristics by pembrolizumab line of therapy

Characteristics	Pembrolizumab line of therapy		
	First line (n = 134)	Second line (n = 36)	Third line/later (n = 53)
Male sex	65 (49)	21 (58)	28 (53)
Age, median (range), years	72 (24–90)	59 (20–88)	56 (30–88)
Height, mean (SD), m	1.7 (9.6)	1.7 (8.6)	1.7 (7.8)
Weight, mean (SD), kg	76 (17)	75 (16)	75 (15)
ECOG PS [†]			
0–1	126 (94)	35 (97)	45 (85)
≥2	8 (6)	1 (3)	8 (15)
<i>BRAF</i> mutation	21 (16)	28 (78)	44 (83)
Lactate dehydrogenase level [‡]			
Elevated: > ULN	44 (33)	12 (33)	16 (30)
Missing	0	7 (19)	9 (17)
Brain metastasis	21 (16)	11 (31)	18 (34)
AJCC 7 stage [18]			
Stage III, unresectable	26 (19)	1 (3)	3 (6)
Stage IV	108 (81)	35 (97)	50 (94)
Prior history of melanoma	7 (5)	2 (6)	0
Pre-existing autoimmune disease	15 (12)	2 (6)	4 (8)
Prior systemic therapy			
Targeted therapy	NA	20 (56)	39 (72)
Immunotherapy	NA	3 (8)	12 (23)
Anti-PD1 + anti-CTLA-4	NA	1 (3)	4 (8)
Clinical trial therapy	NA	10 (28)	3 (6)
Chemotherapy	NA	3 (8)	0

Data are n (%) unless otherwise indicated. Percentages may not total 100% because of rounding.

[†]ECOG PS was captured on the date of first pembrolizumab administration or, if not available, the nearest value within 2 weeks before or after the first dose.

[‡]Lactate dehydrogenase captured on the date of first pembrolizumab administration.

AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ULN: upper limit of normal.

Table 2. Characteristics of initial melanoma by pembrolizumab line of therapy

Characteristics	Pembrolizumab line of therapy		
	First line (n = 134)	Second line (n = 36)	Third line/later (n = 53)
Primary melanoma known, n (%)	114 (85)	33 (92)	41 (77)
Location, n (%)			
Torso	35 (26)	17 (47)	21 (40)
Lower limbs	37 (28)	9 (25)	13 (25)
Cervicofacial (head and neck)	17 (13)	4 (11)	3 (6)
Upper limbs	13 (10)	1 (3)	5 (9)
Nasal-sinus mucosa	3 (2)	1 (3)	0
Vaginal or vulvar mucosa	2 (2)	0	0
Anal canal mucosa	0	0	1 (2)
Buttocks	1 (1)	0	0
Unknown primary melanoma	17 (13)	3 (8)	12 (23)
Other	9 (7)	1 (3)	2 (4)
Histologic type of melanoma, n (%)			
Superficial spreading	53 (40)	18 (50)	23 (43)
Nodular	25 (19)	5 (14)	5 (9)
Acral lentiginous	7 (5)	1 (3)	4 (8)
Lentigo maligna	0	2 (6)	1 (2)
Mucosal lentiginous	4 (3)	1 (3)	0
Unclassifiable	16 (12)	3 (8)	4 (8)
Unknown primary melanoma	17 (13)	3 (8)	12 (23)
Missing	12 (8)	3 (8)	4 (8)
Initial melanoma stage, n (%)			
0	7 (5)	2 (6)	2 (4)
I	28 (21)	11 (31)	7 (13)
II	46 (34)	9 (25)	13 (25)
III	20 (15)	9 (25)	17 (32)
IV [†]	33 (25)	5 (14)	14 (26)
Known time from initial to advanced melanoma, n (%)			
Median (range), months	17 (0–331)	15 (0–231)	14 (0–236)

Percentages may not total 100% because of rounding.

[†]Stage IV includes 17 patients with unknown stage at diagnosis.

Overall survival and real-world progression-free survival

The median duration of follow-up at data cut-off ranged from 25.3 months in the first-line cohort to 28.9 months in the second-line cohort (**Table 3**). Overall, 107 patients (48%) were alive at data cut-off.

For patients treated with pembrolizumab in first-line, median OS was 32.6 months (95% CI, 20.3–not reached [NR]), and the 24-month survival rate was 54.2% (95% CI, 46.1–64.2; **Table 3; Figure 2A**). The median OS for patients with *BRAF*-mutant vs. *BRAF* wild-type tumors who received pembrolizumab in first-line was 32.6 months (95% CI, 25.2–NR) vs. NR (95% CI, 18.8–NR), respectively (log-rank $p=0.30$; **Figure 2B**).

For the 50 patients with brain metastases, median OS was 9.1 months (95% CI, 5.9–25.8), and survival was 45.3% (95% CI, 33.3–61.6%) at 12 months and 37.9% (95% CI, 26.3–54.8%) at 24 months. The 129 patients with the two most common histological types of melanoma (superficial spreading and nodular melanoma) experienced median OS of 24.8 months (95% CI, 15.8–NR). Survival in this group of patients was 59.9% (95% CI, 51.9–69.1%) at 12 months and 51.1% (95% CI, 42.9–60.8%) at 24 months.

For patients treated in first-line, the median rwPFS was 4.7 months (95% CI, 3.2–7.0); **Table 3; Figure 3A**). In the first-line setting, patients with *BRAF*-mutant tumors experienced median rwPFS of 7.0 months (95% CI, 3.0–NR), and patients with *BRAF* wild type tumors experienced median rwPFS of 4.7 months (95% CI, 2.9–6.9; log-rank $p=0.20$; **Figure 3B**).

Table 3. Follow-up time, overall survival, and real-world progression-free survival by pembrolizumab line of therapy

Variable	Pembrolizumab line of therapy		
	First line (n = 134)	Second line (n = 36)	Third line/later (n = 53)
Follow-up time, median (range), mo	25.3 (2.3–30.9)	28.9 (9.2–32.2)	27.8 (8.7–32.9)
OS, median (95% CI)	32.6 (20.3–NR)	14.4 (8.6–NR)	9.3 (6.4–NR)
6-mo survival, % (95% CI)	84.2 (78.2–90.6)	75.0 (62.1–90.6)	64.2 (52.5–78.5)
12-mo survival, % (95% CI)	70.3 (62.9–78.6)	55.2 (41.0–74.2)	45.1 (33.4–60.7)
18-mo survival, % (95% CI)	61.5 (53.5–70.7)	49.4 (35.3–69.0)	41.5 (29.8–56.9)
24-mo survival, % (95% CI)	54.2 (46.1–64.2)	46.3 (32.4–66.2)	35.2 (24.3–50.9)
30-mo survival, % (95% CI)	51.7 (43.1–61.9)	33.9 (20.5–56.1)	35.2 (24.3–50.9)
36-mo survival, % (95% CI)	47.0 (36.2–60.9)	25.5 (11.9–54.3)	35.2 (24.3–50.97)
rwPFS, median (95% CI)	4.7 (3.2–7.0)	2.7 (2.5–3.3)	2.6 (2.1–3.1)
6-mo rwPFS, % (95% CI)	44.8 (37.1–54.0)	22.2 (12.1–40.9)	22.6 (13.8–37.2)
12-mo rwPFS, % (95% CI)	34.3 (27.1–43.3)	19.0 (9.6–37.7)	22.6 (13.8–37.2)
18-mo rwPFS, % (95% CI)	27.3 (20.5–36.2)	15.9 (7.3–34.3)	20.6 (12.1–35.0)
24-mo rwPFS, % (95% CI)	24.1 (17.6–33.1)	15.9 (7.3–34.3)	18.5 (10.5–32.8)

Mo: month; NR: not reached; OS: overall survival; rwPFS: real-world progression-free survival.

Figure 2. Overall survival (A) by pembrolizumab line of therapy and (B) by *BRAF* mutation status for patients treated with pembrolizumab in first-line

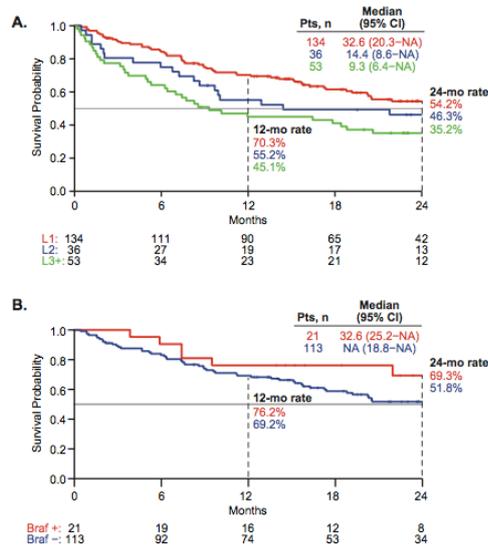
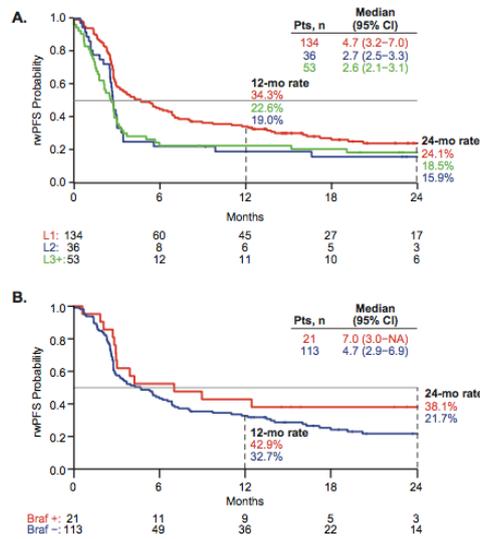


Figure 3. Real-world progression-free survival (A) by pembrolizumab line of therapy and (B) by *BRAF* mutation status for patients treated with pembrolizumab in first-line



C Confidential

Real-world tumor response

The best recorded rwTR during pembrolizumab therapy was complete response for 38 patients overall (17%; **Table 4**), of whom 11 remained on pembrolizumab treatment at data cut-off. Of the other 27 patients who discontinued pembrolizumab after complete response, 2 were rechallenged with anti-PD-1 therapy and remained on treatment at data cut-off.

In the first-line setting, 66 patients (49%) had a complete or partial response to pembrolizumab therapy, and 14 (39%) and 14 (26%) in second- and third-line/later, respectively, had a complete or partial response (**Table 4**). Disease progression was recorded as best rwTR for 37%, 56%, and 49% in first-, second-, and third-line/later, respectively.

Table 4. Best recorded real-world tumor response (rwTR) during pembrolizumab therapy

rwTR	Pembrolizumab line of therapy		
	First line (n = 134)	Second line (n = 36)	Third line/later (n = 53)
Best response, n (%)			
Complete response	28 (21)	5 (14)	5 (9)
Partial response	38 (28)	9 (25)	9 (17)
Stable disease	19 (14)	2 (6)	13 (25)
Progressive disease	49 (37)	20 (56)	26 (49)
Objective response [†]	66 (49)	14 (39)	14 (26)
Disease control [†]	85 (63)	16 (44)	27 (51)

Percentages are column percentages and may not total 100% because of rounding.

[†]Objective response was defined as complete response or partial response, and disease control was defined as complete response, partial response, or stable disease.

Treatment summary

A total of 13 patients were rechallenged with pembrolizumab or nivolumab (**Table 5**). The median rwTTNT for patients initiating pembrolizumab in first-line (n = 134) was 13.1 months (95% CI, 9.2–not reached).

Table 5. Pembrolizumab treatment history at data cut-off, by line of therapy

Characteristics	Pembrolizumab line of therapy		
	First line (n = 134)	Second line (n = 36)	Third line/later (n = 53)
Rechallenge, n (%)	8 (6)	4 (11)	1 (2)
rwTTNT, median (95% CI), mo	13.1 (9.2–NR)	--	--
Discontinued pembrolizumab, n (%)	106 (79)	34 (94)	50 (94)
Reason for discontinuation			
Progression	62 (58)	21 (62)	26 (52)
Death	10 (9)	4 (12)	11 (22)
Toxicity	13 (12)	2 (6)	3 (6)
Medical decision	5 (5)	5 (15)	4 (8)
Not stated	9 (8)	1 (3)	2 (4)
Expected end of treatment [†]	5 (5)	1 (3)	4 (8)
Patient decision	2 (2)	0	0

[†]The “expected end of treatment” corresponded to long responders (≥ 2 years) with complete response. NR: not reached; rwTTNT: real-world time to next treatment line.

Discussion

The findings of this multicenter historical-prospective cohort study describe pembrolizumab utilization patterns for 223 patients with advanced melanoma treated in French clinical practice during a period spanning the initial funding of pembrolizumab therapy under the early access program (ATU) and for almost 3 years after pembrolizumab funding publication per the marketing authorization (January 2017). The use of the MelBase data enabled us to capture and describe key details of patients' clinical characteristics, including ECOG PS and LDH levels, as well as survival according to line of treatment, *BRAF* mutation status, and presence of brain metastases. We observed long-term effectiveness of pembrolizumab therapy for patients with advanced melanoma, particularly for those treated in the first-line setting.

The survival results in the first-line setting are in agreement with results of clinical trials (KEYNOTE-006, KEYNOTE-001 [19,20]), as well as of prior observational studies of pembrolizumab therapy for advanced melanoma at community oncology practices in the United States [21,22]. At 5 years of follow-up in KEYNOTE-006, the median OS was 38.7 months (95% CI, 27.3–50.7) and estimated survival rates were 58% and 51% at 2 and 3 years, respectively, with first-line pembrolizumab therapy [19]. In the present study, median OS was 32.6 months (95% CI, 20.3–NR), and estimated survival rates were 54% and 47% at 2 and 3 years, respectively, in the first-line cohort. We note that our patient population included some patients who would not have been eligible for KEYNOTE-006 or other clinical trials, such as the 8% with poor performance status (ECOG PS ≥ 2) and those with active brain metastases.

Prior studies, both KEYNOTE trials and observational [19-22], recorded similar outcomes irrespective of *BRAF* mutation status in line with our findings in the first-line setting. We observed 12-month survival rates of 76% and 69% for patients treated in first-line with pembrolizumab for *BRAF*-mutant and *BRAF* wild-type tumors, respectively, and 24-month survival rates of 69% and 52%, respectively. Current European Society for Medical Oncology (ESMO) guidelines consider anti-PD-1 therapy as the standard of care for first-line therapy of unresectable stage III/IV melanoma, regardless of *BRAF* mutation status [1]. However, the majority of patients with *BRAF*-mutant tumors in this study received pembrolizumab as second- or third-line/late therapy, soon after the launch of pembrolizumab for the indication.

With regard to the real-world endpoints, such as rwPFS and rwTR, while these were similar to endpoints used in clinical trials, the estimation methods differed and some were



determined retrospectively, so these endpoints should be distinguished from, and not compared with, similar endpoints from clinical trial data [23]. Overall, we found that 21% of patients who received pembrolizumab in the first-line setting had a recorded best rwTR of complete response. In their retrospective study of anti-PD-1 therapy for advanced melanoma, Betof Warner et al. [7] reported a complete response rate of 26% among the 396 patients, 40% of whom had previously received ipilimumab and 17% of whom had central nervous system metastasis at the start of anti-PD-1 therapy.

Databases such as MelBase serve as important sources of information about the outcomes of therapy for heterogeneous patient populations treated in oncology practice, outside of RCTs [12,24]. The strengths of this study include the large patient population with advanced melanoma treated in French clinical practice and the median follow-up of over 2 years. The 26 centers participating in MelBase include 24 academic and research hospitals, 1 public hospital, and 1 non-profit center dedicated to cancer treatment, thus some of the best-regarded facilities for advanced melanoma treatment in France. The detailed, longitudinal clinical information in MelBase, with standardized data collection, enabled us to examine and describe patient characteristics overall and by treatment line, including individual treatment courses. Patients are followed prospectively after inclusion in MelBase at the time of advanced melanoma diagnosis. The few data that were missing included tumor histology for one-third of patients overall and LDH level for approximately one-fifth of patients treated with pembrolizumab in second- and third-line/later.

As for any database study, a limitation is the possibility of missing data or recording errors. Moreover, we did not examine adverse events (AEs) in this study. A recent single-center French study (August 2014 to April 2018) reported that the most common type of AEs were cutaneous AEs, occurring among 39 of 189 patients (21%) with metastatic melanoma treated with pembrolizumab or nivolumab [25]. These cutaneous AEs were generally manageable and associated with significantly better survival. Overall, in that study, 16 patients (8%) discontinued anti-PD-1 therapy because of a severe AE, two of them cutaneous AEs [25].

Further work is needed to study larger numbers of patients with long-term follow-up in clinical practice. Moreover, in light of the benefits recorded in clinical trials and recent approvals of anti-PD-1 agents as adjuvant therapy for high-risk stage III melanoma [26-28], future analyses in early treatment settings are needed, as well as studies following patients treated with adjuvant therapy in stage III who progress to stage IV. Ongoing research in



3.2. Étude de la prise en charge et des coûts associés des patients utilisant le pembrolizumab – étude basée sur le Système National des Données de Santé – étude KLAIMS

3.2.1. Contexte

Le pembrolizumab est indiqué en France dans la prise en charge de nombreux cancers. Initialement, il a été indiqué pour le traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) en 2015. Puis, il a également obtenu une indication pour le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), le lymphome de Hodgkin classique, le carcinome urothélial, le carcinome épidermoïde de la tête et du cou et dans le traitement adjuvant du mélanome de stade III. D'autres études sont en cours pour venir étendre encore davantage la liste des indications du pembrolizumab.

Depuis sa première indication dans le mélanome avancé, des incertitudes ont été pointées par les autorités de santé concernant son utilisation et son efficacité dans la pratique courante. Il est communément admis dans l'opinion public que les traitements innovants sont des médicaments coûteux pour l'Assurance Maladie. Aussi, pour le pembrolizumab, et le nivolumab, dans le document de la HAS « Recommandation du collège : Prise en charge du mélanome par les nouvelles immunothérapies anti-pd1 Opdivo et Keytruda » du 18 mai 2016 ; il était indiqué que : la question du juste prix des nouveaux médicament anticancéreux se posait particulièrement pour les anti-PD1 et que la soutenabilité du prix de ces spécialités pharmaceutiques devait être évaluée de façon globale et non uniquement pour leur indication dans le mélanome avancé. L'un des arguments soutenant ce commentaire était justement le nombre d'extensions d'indication qui étaient anticipées et certaines visant des populations importantes de patients. Le collège s'interrogeait alors sur la capacité du système de protection sociale à assurer une prise en charge financière pérenne de ces traitements pour garantir un accès équitable à tous les patients.

La HAS recommandait notamment un suivi de ces molécules et la mise en place d'études pour suivre les modalités d'usage et le devenir des patients traités. Il était souhaité à terme : une réévaluation de ces deux molécules, en tenant compte de l'évolution des stratégies thérapeutiques à proposer aux maladies ; une réévaluation

de l'efficience de l'ensemble des traitements ; une estimation des paramètres inconnus (critères d'arrêt pour inefficacité, durée optimale de traitement ou modalités d'arrêt après rémission ou guérison) ; enfin, il était estimé qu'une discussion était nécessaire sur les modalités de financement de ces molécules tenant compte de leur impact financier et de leur efficacité dans les essais mais aussi en pratique courante.

Pour répondre à certains de ces paramètres, et de manière complémentaire à l'étude précédemment citée, réalisée sur la cohorte Melbase, une étude plus globale a été amorcée sur le SNDS.

3.2.2. Objectifs

Les objectifs de cette étude étaient les suivants :

- Décrire la prise en charge thérapeutique chez les patients initiant un traitement par pembrolizumab entre le 10 janvier 2017 et le 31 décembre 2020 en France.
- Estimer la consommation de soins et le coût moyen de prise en charge des patients recevant du pembrolizumab en France.
- Décrire les disparités géographiques et les types d'établissements (publics/privés) en termes de proportion de patients utilisant le pembrolizumab, de durée d'utilisation et de nombre de cycles.

3.2.3. Méthode

Conformément aux interrogations de la HAS sur le nombre d'indications en cours et à venir, cette étude a été dessinée pour apporter des informations sur l'utilisation du pembrolizumab pour chacune de ses indications.

Il s'agit d'une étude de cohorte réalisée sur le SNDS incluant tous les patients ayant initié le pembrolizumab entre le 10 janvier 2017 et le 31 décembre 2020 en France. Ce design d'étude sélectionnant les patients par l'initiation du traitement permettait d'implémenter les extensions d'indications au fur et à mesure.

La période d'extraction s'étendait du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2023. Ainsi, une période historique de sept ans permettait d'investiguer sur les différentes comorbidités et les traitements précédents l'initiation du pembrolizumab. Chaque patient bénéficiait d'au moins trois ans de suivi, ce qui, compte-tenu de l'amélioration de la survie globale ces dernières années semblaient un minimum.

Les patients étaient donc inclus quelle que soit l'indication pour laquelle ils étaient traités. Par la suite, ils étaient étudiés séparément selon l'indication. Les groupes étaient identifiés à l'aide des codes CIM-10 des diagnostics principaux, reliés ou associés à des hospitalisations. Pour la suite de cette description, seules les décisions méthodologiques relatives au mélanome seront décrites.

Pour sélectionner les patients traités pour mélanome, les codes CIM-10 d'intérêt identifiés étaient : C43 Mélanome malin de la peau, C44 Autres tumeurs malignes de la peau et L81 Autres anomalies de la pigmentation. Le manque de précision de certains des codes CIM-10 d'intérêt a été jugée comme acceptable étant donné qu'en plus de la présence de ces codes, les patients recevaient du pembrolizumab qui n'est indiqué pour aucun autre cancer de la peau.

Les choix méthodologiques pour la répartition des patients avec plusieurs cancers enregistrés dans le PMSI dans chacun des groupes d'indication étaient :

- Pour les patients avec plusieurs cancers mais un seul pour lequel le pembrolizumab disposait d'une indication : seule l'indication du pembrolizumab était retenue,
- Pour les patients avec plusieurs cancers correspondant aux indications du pembrolizumab, le cancer le plus ancien était considéré comme le cancer primitif.

Des analyses en sous-groupes ont été prévues au protocole, selon la ligne de traitement (1^{ère} ligne versus 2^{ème} ligne ou plus) et le type d'utilisation (monothérapie versus association).

Les décisions méthodologiques et les algorithmes envisagés étaient les suivants :

- La présence de mutation n'était pas identifiable. La délivrance de thérapies ciblées a été recueillie dans l'objectif d'identifier les patients porteurs d'une mutation BRAF (supposés recevoir au moins une fois une thérapie ciblée).
- La présence de métastases était identifiée à l'aide des codes CIM-10 suivants : C77 Tumeur maligne des ganglions lymphatiques, secondaire et non précisée, C78 Tumeur maligne secondaire des organes respiratoires et digestifs et C79 Tumeur maligne secondaire de sièges autres et non précisés.
- La durée d'utilisation du pembrolizumab a été définie comme : (la date de dernière injection – la date de première injection) +1
- L'arrêt du traitement par pembrolizumab a été défini comme une interruption de plus de 60 jours, ou l'administration / délivrance d'une nouvelle ligne de traitement ou le décès. Après 60 jours sans traitement, une nouvelle injection était considérée comme une nouvelle ligne de traitement.
- Les lignes de traitement ont été calculées en fonction des différents traitements reçus. La maintenance n'était pas considérée comme une nouvelle ligne de traitement. Pour identifier les traitements, les traitements délivrés en ville ont été recueillis pour identifier les thérapies ciblées, les médicaments en sus du GHS également pour identifier les immunothérapies et le code GHM 28Z07Z associé à une session de chimiothérapie.
- La liste des traitements d'intérêts dans le mélanome était la suivante :

TUMOR TYPE	TREATMENT CLASS	PRODUCT	STATUS
MELANOMA	Chemotherapy	Dacarbazine Dacarbazine + Fotemustine Temozolomide	Intra DRG
	Targeted therapy	Vemurafenib Dabrafenib Vemurafenib + Cobimetinib Dabrafenib + Trametinib Encorafenif + Binimetinib Nilotinib Imatinib	Non-hospital dispensed drugs
	Immunotherapy	Ipilimumab Nivolumab Ipilimumab + Nivolumab	On top of DRG

La première partie du travail consistait à classer l'ensemble des patients initiant un traitement par pembrolizumab, entre le 10 janvier 2017 et le 31 décembre 2020, en fonction de l'indication thérapeutique. Cette répartition serait exprimée en termes d'effectifs et de pourcentage vis-à-vis de l'ensemble des patients inclus.

Ensuite, pour chaque cohorte d'indication, une description des caractéristiques sociodémographiques était prévue incluant : le sexe, l'âge, le régime d'affiliation à la sécurité sociale, l'affiliation à la CMUc et le département de résidence. Une description complémentaire concernait les données médicales, avec les dates de diagnostics du cancer, le stade du cancer approximé, les comorbidités à l'inclusion, le score de Charlson et les admissions en soins palliatifs.

Après les caractéristiques des patients, les modalités d'utilisation du pembrolizumab seront décrites, comprenant, la ligne de traitement le traitement précédent, les éventuelles associations et les traitements utilisés après arrêt du pembrolizumab, le nombre de doses de pembrolizumab reçues et l'intervalle entre les lignes de traitement. L'objectif étant de reconstituer les séquences de traitements les plus communes.

Les coûts de prise en charge dans la perspective de l'assurance maladie incluant les postes de dépense suivants : traitements anticancéreux, traitements de support, examens médicaux, hospitalisations, arrêts maladies et transports médicaux ; seront estimés par poste de dépense et globalement, par patient.

L'ensemble de ces analyses seront menées sur l'ensemble des patients mais aussi selon les sous-groupes prévus : ligne de traitement et type d'utilisation.

Enfin, pour les outcomes d'intérêt, une description régionale était prévue concernant la proportion de patients dans chaque indication thérapeutique, la durée d'utilisation et le nombre de cycles. Il était également prévu de décrire ces éléments selon le type d'établissements public et privé pour investiguer sur d'éventuelles disparités.

3.2.4. Discussion de la méthode

L'utilisation du SNDS pour répondre aux questions de population cible et d'utilisation dans la pratique courante d'un traitement possédant autant d'indication représente un projet de grande envergure. La source de données permettra une visualisation exhaustive au niveau national des caractéristiques des patients traités en pratique courante pour comparaison avec les patients traités dans les essais cliniques. Elle permettra également une identification exhaustive des coûts associés à ces patients. À noter que, pour une raison de faisabilité, pour chaque poste de dépense, l'analyse a été restreinte aux traitements et actes les plus fréquents dans la population d'intérêt (les 40 plus fréquents). Si cela ne donne pas une estimation complètement exhaustive, cela devrait tout de même permettre de s'en approcher.

Comme toutes les études réalisées sur cette base de remboursement, seules les injections et délivrances de médicaments pourront être visualisables. Aucune information concernant la réelle utilisation ou le bon usage des traitements délivrés en ville ne pourra être estimée. De plus, toujours à propos de la source de données directement, le remboursement des soins et examens réalisés seront identifiables, mais les résultats des tests et examens seront manquants.

Ainsi, en l'absence de données cliniques, de nombreuses approximations ont été nécessaires pour sélectionner les patients comme : identifier leur statut mutationnel, le stade de la maladie, les lignes de traitement, les modalités d'utilisation (monothérapies versus association), ... etc. Chacune de ces approximations a été réfléchiée à l'aide d'experts méthodologiques et cliniques, toutefois, chacune s'accompagne de certaines limites.

L'identification des patients porteurs d'une mutation BRAF à travers les délivrances de thérapies ciblées est une estimation qui semble intéressante puisque, a priori, les patients dont le mélanome ne présente pas de mutation ne devaient pas en recevoir. Néanmoins, cela ne permet pas d'identifier exhaustivement tous les cas présentant un mélanome muté puisqu'il est possible que certains patients n'aient pas eu le temps d'en recevoir ou que pour une raison quelconque, le clinicien ait préféré un autre traitement. Il est donc envisageable de penser que tous les patients traités au moins

une fois par une thérapie ciblée, présentent un mélanome muté mais il est impossible d'approximer que les patients ne recevant pas ces traitements sont des patients porteurs d'un mélanome non muté.

La limite méthodologique associée était le fait que ce code n'était pas toujours renseigné puisqu'il n'était pas obligatoire à remplir et son remplissage ne changeait pas la tarification forfaitaire du séjour hospitalier. De la même manière, pour le statut mutationnel, il était envisageable de penser que si le code avait été renseigné, le patient était réellement atteint d'un cancer métastatique. Toutefois, un cancer localisé ne pouvait pas être défini par l'absence de code.

Pour l'identification des lignes de traitement, une des difficultés résidait dans l'impossibilité d'identifier précisément les traitements injectés lors des séances de chimiothérapies.

Enfin, de nombreux algorithmes prenant en compte les traitements, la présence ou l'absence de chirurgie, etc. ... ont été envisagés pour tenter de déterminer le stade du cancer, en particulier, à partir de la date d'extension d'indication du pembrolizumab dans le traitement adjuvant du mélanome. Toutefois, chacun des algorithmes imaginés avait ses limites et ne correspondait pas aux données renseignées sur la présence de métastases (CIM-10 C77, C78 et C78).

En conclusion et perspective, la durée d'étude a été prolongée pour permettre d'obtenir un panorama national et exhaustif de l'utilisation du pembrolizumab et des coûts associés pour l'Assurance Maladie en France pour chacune de ses indications.

Cette analyse n'a pas été réalisable dans les temps impartis pour la réalisation du doctorat. Les premières vagues d'analyses sont actuellement en cours et viendront prochainement étoffer les connaissances de la communauté scientifique à propos de l'utilisation des immunothérapies anticancéreuses et des coûts associés en France.

(Se référer au protocole d'étude soumis à la CNIL en annexe 2)

DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

L'objectif de ce travail de thèse était d'apporter des informations issues de la pratique courante sur l'évolution des prises en charge thérapeutiques des patients atteints d'un mélanome avancé non opérable ou métastatique. Dans un contexte de révolution thérapeutique sur la dernière décennie, il s'agissait d'apporter une vision globale sur la prise en charge des traitements et sur la modification des pratiques qui découlaient de la commercialisation récente de nombreux traitements. Il s'agissait aussi, dans le cadre d'un contrat Cifre, d'apporter pour l'une de ces innovations (le pembrolizumab) des informations sur la population traitée, les modalités d'utilisation et l'efficacité dans la pratique courante à comparer aux données des essais cliniques.

Ce doctorat a débuté la veille de la date de parution au journal officiel du prix du pembrolizumab. Aussi, il était compliqué dans le temps imparti pour un doctorat, d'obtenir des données aussi matures qu'espéré : tous les résultats n'ont pas pu être présentés et les publications n'ont pas toutes eu le temps d'être acceptées à la date de dépôt du manuscrit. Néanmoins, ce travail a apporté un nouvel éclairage sur l'évolution des pratiques avec un historique sur dix ans grâce aux données du SNDS et avec elles, sur l'évolution de la survie globale et l'évolution des profils de sécurité. De manière plus spécifique, ce travail a également apporté des éléments d'information sur les patients traités par pembrolizumab dans la pratique courante ainsi que sur les modalités de prises en charge, et des résultats complémentaires à une plus grande échelle sont à venir concernant le parcours thérapeutique, la consommation de soins en santé et les coûts associés à la prise en charge des patients traités au moins une fois par pembrolizumab.

Ce travail a commencé par une revue compréhensive non exhaustive de la littérature, pour identifier les différentes sources de données disponibles en France qui pouvaient être utilisées pour mener ce travail. Différents types de sources de données ont été identifiées : les bases de données médico-administratives, les bases cliniques et les recueils ad-hoc. Pour chacun de ces grands types de bases de données, des exemples français existaient avec des possibilités dans le domaine de l'oncologie. Néanmoins, chacune des sources identifiées apportait des informations spécifiques et avait ses propres avantages et limites. Le constat était celui d'une complémentarité

des sources d'informations pour obtenir une vision globale et répondre à l'ensemble des questions qui se posent pour les évaluations post commercialisation des médicaments. C'est pour cette raison que les projets menés dans le cadre de ce travail ont été réalisés sur des bases de données différentes selon les objectifs.

La première étude consistait à étudier les profils de sécurité des médicaments anticancéreux et leur évolution au cours du temps. La base de données FAERS, bien qu'elle ait nécessité un data management important pour identifier les patients et les traitements, a été un outil intéressant pour répondre à la question de recherche notamment de par sa taille. Les conclusions de ce travail étaient de deux types. Premièrement, le nombre de cas déclarés au cours du temps augmentait considérablement tout au long de la période d'étude, ponctuée de pics autour des dates de commercialisation des médicaments successivement approuvés. Ce qui s'expliquait non pas par une toxicité accrue des nouveaux médicaments en comparaison aux chimiothérapies cytotoxiques (reconnues pour leur toxicité) mais par un taux de déclarations spontanées plus important pour des médicaments et/ou des effets jusqu'alors méconnus chez ces patients. Il semblerait que pour des médicaments récents, le système de notification spontanée soit efficace pour établir un grand nombre d'événements permettant de recueillir de nouveaux effets indésirables. Deuxièmement, les types d'événements spécifiques déclarés (hors effets généraux) étaient très différents d'une classe à l'autre. Les principaux effets spécifiques observés (i) sous chimiothérapies étaient hématologiques, respiratoires, infectieux et vasculaires, (ii) sous immunomodulateurs, psychiatriques et nerveux, (iii) sous thérapies ciblées, dermatologiques et ophtalmologiques et (iv) sous immunothérapies, endocriniens. Cette étude avait un objectif très global et de manière complémentaire, il serait intéressant de pouvoir investiguer les effets spécifiques en particulier pour les médicaments les plus récents, en descendant à un niveau plus spécifique de la classification MedDRA. L'issue de ces analyses n'a pas un impact révolutionnaire sur la pratique clinique, le questionnement soulevé est plus environnemental. L'augmentation du nombre de cas déclarés et le changement des types d'événements vers des événements plus spécifiques, en association avec l'amélioration de la survie globale des patients bien connue de la littérature, semblent témoigner d'une augmentation importante de la file active de patients avec des événements indésirables inhabituels et plus compliqués à prendre en charge.

La deuxième étude, réalisée sur le SNDS, avait pour objectif de décrire l'évolution de prises en charge thérapeutiques en France entre 2008 et 2017, période de révolution thérapeutique dans le mélanome avancé. Il s'agissait également de décrire l'évolution de la consommation de soins et des coûts associés et de la survie globale tout au long de la période. Cette étude a mis en évidence une augmentation du nombre de cas incident annuel tout au long de la période d'étude et un changement des pratiques thérapeutiques tournées vers les nouveaux traitements. L'analyse des données du SNDS est supposée permettre une vision exhaustive de la population française. Toutefois, sur une période d'innovation thérapeutique où de nombreux patients étaient en essais cliniques ou délivrés en ATU nominative, l'exhaustivité de la population de patients atteints de mélanome métastatique était impossible à atteindre dès lors que l'un des objectifs était d'étudier les séquences thérapeutiques. Pour près de la moitié des patients (45%) aucun traitement n'a pu être identifié autour de la date de diagnostic du mélanome, et donc la reconstitution du parcours thérapeutique était impossible. Le fait que l'indication thérapeutique ne soit pas précisée pour chaque patient a rendu l'analyse plus compliquée : pour la détermination du stade du mélanome basée uniquement sur la présence des codes de cancers secondaires C77-C79 et pour l'identification du cancer primitif. Compte tenu du nombre d'étapes de sélection qui ont été nécessaires pour mener cette étude, la population est minimisée par rapport à la population réelle en France. Cependant, ces méthodes de sélection assez classiques ne devraient pas avoir eu d'impact sur la représentativité des données. Et l'analyse de cette base a permis d'étudier de façon macroscopique l'évolution du nombre de cas, l'évolution des pratiques et l'évolution de la survie globale du mélanome métastatique en France en mettant en évidence certaines tendances.

La troisième étude présente les modalités de prise en charge thérapeutique actuelles du mélanome avancé en Franche Comté. L'avantage du système d'information utilisé est que les données étaient renseignées, en pratique courante, par les professionnels de santé pour le suivi de leurs patients et contenaient à la fois des données cliniques et des données de prescriptions qui étaient enregistrées de façon standardisée et homogène pour l'ensemble de la région. Près de la moitié des patients avaient un mélanome présentant une mutation BRAF (49%) et parmi eux, 60% recevaient une thérapie ciblée en première intention (70% en ajoutant les associations immunothérapies + thérapie ciblée). Tous les patients porteurs d'un mélanome non

muté recevaient une immunothérapie en première ligne. Les données enregistrées permettent d'apporter des informations clés pour étudier le parcours du patient, ses traitements et son évolution. Toutefois, dans le cadre d'un cancer rare comme le mélanome, moins de cent patients ont été identifiés pour l'ensemble de la région (sur deux ans d'inclusion) et la durée de suivi n'a pas été suffisante pour obtenir la durée de suivi médian. Pour cette pathologie, il serait intéressant de pouvoir étudier le devenir des patients à plus long terme, compte tenu de l'amélioration de la survie dans cette population. La principale inquiétude concernant ce type de source de données localisée porte sur la représentativité des données au niveau national. Il n'y a pas de raisons particulières apparentes, toutefois, existe-t-il des différences de pratiques de prise en charge entre les régions ? Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont-elles similaires ? En fonction du suivi proposé aux malades, l'évolution de la maladie peut-elle différer ? Il serait intéressant de pouvoir chaîner ces informations aux données de l'Assurance Maladie et obtenir, au-delà des données cliniques, une photographie des caractéristiques des patients et des séquences de traitement par région. Cette base semble donc très utile pour répondre à l'objectif pour lequel elle a été mise en place et qui est le suivi des patients, ainsi que pour certains objectifs de recherche. Toutefois, le chaînage aux bases de l'Assurance Maladie permettrait d'étendre les objectifs de recherche potentiels en ajoutant des informations sur l'ensemble des traitements délivrés (y compris en officine de ville) et des données économiques.

Les conclusions de la première partie de ce travail, à propos de l'évolution des pratiques dans le mélanome avancé dans sa globalité (quel que soient les traitements reçus) étaient les suivantes. Le nombre de cas de pharmacovigilance était en hausse entre 2008 et 2018. Les profils de sécurité étaient très différents pour les nouveaux traitements en comparaison aux chimiothérapies conventionnelles. Le nombre de cas incidents de mélanomes métastatiques était aussi en hausse entre 2008 et 2017 en France. La prise en charge des patients pouvait être investiguée à l'aide de sources de données moins classiques que les bases de l'Assurance Maladie ou les cohortes cliniques, via des bases de données hospitalières. La combinaison des différentes sources d'information permettait d'obtenir une vision d'ensemble pour étudier l'épidémiologie de la maladie (incidence et survie) mais aussi les stratégies thérapeutiques et la survenue d'événements indésirables.

La quatrième étude, menée en partenariat avec la cohorte Melbase, a apporté des informations cliniques précises sur les patients initiant un traitement par pembrolizumab. A défaut d'être exhaustive, cette base de données centralisait les données de 26 centres au moment de l'étude et plus de 200 patients ont pu être inclus en un an et demi. Sans approximation ou définition d'algorithmes, des données cliniques précises et de qualité ont pu être extraites de la base et décrites, à savoir, le statut mutationnel BRAF, le type histologique, l'identification des lignes de traitements, les durées de traitement, les raisons d'arrêt et l'évolution des patients, etc. L'évolution des patients a pu être estimée de manière plus poussée qu'avec la survie globale uniquement, puisque la survie sans progression et la réponse tumorale ont aussi pu être décrites. Pour la réponse tumorale, de la même manière que dans les essais cliniques, les différentes modalités de réponse ont pu être identifiées, à savoir, réponse complète, réponse partielle, stabilisation et progression tumorale. Ce qui permet une comparaison directe avec les données des essais puisque les paramètres étudiés sont similaires (avec quelques précautions toutefois si les caractéristiques des patients à l'inclusion et/ou les traitements précédents diffèrent). Les questions qui se posent alors sont relatives à la représentativité des données.

La dernière étude était réalisée sur le SNDS avec l'objectif d'étudier, au niveau national, les caractéristiques des patients utilisateurs de pembrolizumab et leur parcours de soins en décrivant la consommation et les coûts associés. Ce projet était dessiné pour répondre aux interrogations des autorités de santé autour de l'utilisation des nouveaux traitements et des coûts associés, en prenant en compte l'ensemble des indications. Aussi, tous les patients utilisateurs de pembrolizumab étaient inclus puis répartis en sous-groupes selon l'indication thérapeutique. Cette étude n'a pu aboutir dans les temps impartis. Néanmoins, elle devrait permettre d'apporter des informations précises sur le suivi des patients et les coûts pour l'Assurance Maladie. La description des coûts par poste de dépense permettra peut-être d'apporter des informations sur la pérennité ou non de financement de ces traitements. De nombreux algorithmes ont été nécessaires pour approximer les données cliniques manquantes telles que le statut mutationnel BRAF, les séquences de traitements, etc. Toutefois, il n'a pas toujours été possible d'estimer ces indicateurs. Par exemple, dans l'objectif de différencier et d'analyser séparément les patients utilisant le pembrolizumab pour un stade avancé versus un stade adjuvant ou même pour distinguer les stades IIIc des

stades IV pour l'indication dans le mélanome avancé, de nombreux algorithmes ont été envisagés. Ces algorithmes reposaient sur les traitements et les soins reçus par les patients. Finalement, il a semblé qu'aucune règle de décision n'était automatique et ne permettait de définir le stade avec précision. Les bases de données médico-administratives françaises sont riches et permettent de répondre à de nombreux objectifs, mais, dans certains cas, les données cliniques sont indispensables.

Les bases de données médico-administratives françaises constituent un outil puissant. Elles renseignent à la fois des données hospitalières et des données de villes, toutes deux indispensables pour les évaluations post commercialisation en oncologie. Elles couvrent la quasi exhaustivité de la population française, ce qui pour le cas des cancers moyennement fréquents comme le mélanome, permet tout de même d'obtenir des effectifs conséquents et une puissance statistique non négligeable. Mais elles ont la grande limite de ne pas contenir de données cliniques. Ce qui, dès lors que l'on se dirige vers une médecine personnalisée, devient compliqué à gérer. Leur approximation est parfois possible via la création d'algorithmes devant être méthodologiquement mais aussi cliniquement pertinents, et donc, être discutée en concertation pour obtenir cette double validation. Il se peut aussi, que comme dans le cas précédemment cité de l'estimation du stade du mélanome, il soit très compliqué voire impossible de trouver des critères communs à tous les patients permettant la création d'un algorithme décisionnel. Dans ces cas-là, tout comme pour la validation d'algorithme, il est nécessaire d'avoir recours à des données cliniques. Il n'existe pas à ce jour de bases de données cliniques exhaustives de la population française, mais certaines bases contiennent des informations clés pour la compréhension et l'étude post commercialisation des médicaments. Le chaînage entre données cliniques et données médico-administratives semble, en tout cas en France compte tenu de la valeur des bases médico-administratives française, une perspective intéressante. Dans cette idée, une plateforme des données de santé, le health data hub, a été créée en France en novembre 2019 pour rassembler des données de santé issues de sources très variées, les organiser et en faciliter le partage. À ce jour, différentes cohortes ont été ajoutées sur la plateforme pour venir enrichir les données du SNDS. Cela permettra de favoriser la recherche et de participer au développement de l'intelligence artificielle dans le domaine de la santé.

REFERENCES

1. Assurance Maladie. Mélanome cutané : définition et facteurs favorisants. Comprendre le mélanome [Internet]. [cité 17 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/melanome/definition-facteurs-favorisants>
2. Institut National du Cancer. Définition cancer [Internet]. [cité 17 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer>
3. Institut National du Cancer. Définition métastatique [Internet]. [cité 17 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/M/metastatique>
4. Suh DH. Book Review: The emperor of all maladies: a biography of cancer. *J Gynecol Oncol.* oct 2012;23(4):291-2.
5. Chevallier J. Histoire du mélanome cutané : de la mélanose de Laennec à la fin du XXe siècle [History of cutaneous melanoma: From Laennec's melanosis to the end of 20th century]. *Ann Dermatol Venereol.* 2017 Aug-Sep;144(8-9):545-557.
6. Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KSM. A Brief History of Melanoma: From Mummies to Mutations. *Melanoma Res.* avr 2012;22(2):114-22.
7. Lancaster HO. Some geographical aspects of the mortality from melanoma in Europeans. *Med J Aust.* 30 juin 1956;43(26):1082-7.
8. Gorantla VC, Kirkwood JM. State of Melanoma: An Historic Overview of a Field in Transition. *Hematol Oncol Clin North Am.* juin 2014;28(3):415-35.
9. Agarwal S, Krishnamurthy K. Histology, Skin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 15 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537325/>
10. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Melanoma Treatment (PDQ®): Patient Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65950/>
11. Kolarsick PAJ, Kolarsick MA, Goodwin C. Anatomy and Physiology of the Skin. *SKIN CANCER.* :12.
12. FMPMC-PS - Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1 [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau.html>
13. Démarchez M. Le mélanocyte et la pigmentation [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2019 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article12>
14. Les cancers cutanés [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2012 [cité 15 juin 2020]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?rubrique68>
15. Institut National du Cancer. Épidémiologie des cancers cutanés - Détection précoce des cancers de la peau [Internet]. [cité 15 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Epidemiologie>
16. Institut National du Cancer. Le développement d'un mélanome de la peau - Mélanome de la peau [Internet]. [cité 15 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Developpement>
17. Skin Cancer Foundations. Le Carcinome Épidermoïde Cutané [Internet]. The Skin Cancer Foundation. [cité 15 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.skincancer.org/international/le-carcinome-epidermoide-cutane/>
18. Ali Z, Yousaf N, Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *EJC Suppl.* sept 2013;11(2):81-91.
19. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on

cutaneous and noncutaneous melanoma. *Cancer*. 1998;83(8):1664-78.

20. Quéreux G. Cancers cutanés : quels risques ? *La Revue du praticien Médecine générale*. 2018;32(1004);499-500

21. HAS. Rapport stratégie de diagnostic précoce du mélanome. [cité 15 juin 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rapport_strategie_de_diagnostic_precoce_du_melanome.pdf

22. Canadian Cancer Society. Types of melanoma skin cancer. [cité 15 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/en/cancer-information/cancer-type/skin-melanoma/melanoma/types-of-melanoma/?region=on>

23. Ward WH, Lamberton F, Goel N, Yu JQ, Farma JM. Clinical Presentation and Staging of Melanoma. In: Ward WH, Farma JM, éditeurs. *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481857/>

24. Institut National du Cancer. Les traitements possibles en fonction de l'étendue du cancer - Quels traitements ? [Internet]. [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Quels-traitements/Etendue-du-cancer-et-traitements>

25. Institut National du Cancer. Définition classification TNM [Internet]. [cité 15 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/classification-TNM>

26. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. nov 2017;67(6):472-92.

27. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol*. 20 déc 2009;27(36):6199-206.

28. HAS, Institut National du Cancer. Guide - affection de longue durée : Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : mélanome cutané [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_melanome_web.pdf

29. Cancer Research UK. Clark and Breslow staging - Melanoma skin cancer [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/melanoma/stages-types/clark-breslow-staging>

30. Martin D. McCarter MD. Breslow's Depth. [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/breslows-depth>

31. SEER. Staging [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <https://training.seer.cancer.gov/melanoma/abstract-code-stage/staging.html>

32. Melanoma Research Alliance. Breslow Depth and Clark Level [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <https://www.curemelanoma.org/about-melanoma/melanoma-staging/breslow-depth-and-clark-level/>

33. Matthews NH, Li W-Q, Qureshi AA, Weinstock MA, Cho E. Epidemiology of Melanoma. In: Ward WH, Farma JM, éditeurs. *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481862/>

34. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: [/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/breslows-depth)

35. Richard MA. Épidémiologie du mélanome et application au dépistage précoce – Melanoma epidemiology: trends and implications for early diagnosis. :5.
36. INCA - Les cancers en France [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=77
37. Sandru A, Voinea S, Panaitescu E, Blidaru A. Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. *J Med Life*. 2014;7(4):572-6.
38. Zbytek B, Carlson JA, Granese J, Ross J, Mihm MC, Slominski A. Current concepts of metastasis in melanoma. *Expert Rev Dermatol*. oct 2008;3(5):569-85.
39. Owen SA, Sanders LL, Edwards LJ, Seigler HF, Tyler DS, Grichnik JM. Identification of higher risk thin melanomas should be based on Breslow depth not Clark level IV. *Cancer*. 1 mars 2001;91(5):983-91.
40. Vosoughi E, Lee JM, Miller JR, Nosrati M, Minor DR, Abendroth R, et al. Survival and clinical outcomes of patients with melanoma brain metastasis in the era of checkpoint inhibitors and targeted therapies. *BMC Cancer*. 27 avr 2018;18(1):490.
41. Inca. Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux.
42. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30.
43. Melanoma Survival Rates | Melanoma Survival Statistics [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates-for-melanoma-skin-cancer-by-stage.html>
44. Institut National du Cancer. Facteurs de risque - Mélanome de la peau [Internet]. [cité 27 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Facteurs-de-risque>
45. Institut National du Cancer. Mieux se protéger du soleil - Exposition aux rayonnements UV [Internet]. [cité 27 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Exposition-aux-rayonnements-UV/Mieux-se-protoger-du-soleil>
46. Arnold M, Kvaskoff M, Thuret A, Guénel P, Bray F, Soerjomataram I. Cutaneous melanoma in France in 2015 attributable to solar ultraviolet radiation and the use of sunbeds. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. oct 2018;32(10):1681-6.
47. Inca. Chirurgie - Mélanome de la peau [Internet]. [cité 7 août 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Chirurgie>
48. Institut National du Cancer. Radiothérapie - Mélanome de la peau [Internet]. [cité 7 août 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Radiotherapie>
49. FRM. Traitement des cancers: chirurgie - chimiothérapie - radiothérapie [Internet]. [cité 15 août 2016]. Disponible sur: <https://www.frm.org/cancer/les-traitements-anti-cancereux-actuels.html>
50. Institut National du Cancer. Les effets indésirables de la chimiothérapie - Les effets indésirables des traitements [Internet]. [cité 7 août 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Le-lymphome-hodgkinien/Les-effets-indesirables-des-traitements/Les-effets-indesirables-de-la-chimiotherapie>
51. Institut National du Cancer, Société française de Dermatologie. Synthèse : Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV :24.
52. Institut National du Cancer. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 / Etat des lieux et enjeux. 2016 juill.
53. National Cancer Institute. Targeted Cancer Therapies Fact Sheet [Internet]. 2020 [cité 10 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about->

cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet

54. Wujcik D. Science and mechanism of action of targeted therapies in cancer treatment. *Semin Oncol Nurs.* 2014 Aug;30(3):139-46. doi: 10.1016/j.soncn.2014.05.002. PMID: 25085025.
55. Dumaz N, Mourah S. Les voies de signalisation activées dans le mélanome et les principes actuels du génotypage. :8.
56. Mourah S, Lebbé C. Altérations moléculaires dans les mélanomes et thérapies ciblées. *Bull Cancer (Paris).* 1 déc 2014;101(2, Supplément):S5-11.
57. Netgen. Nouvelles armes thérapeutiques contre le mélanome de stade IV [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-387/Nouvelles-armes-therapeutiques-contre-le-melanome-de-stade-IV>
58. Dalle S, Martin-Denavit T, Thomas L. Hypervariabilité génotypique des mélanomas : Un défi thérapeutique. *médecine/sciences.* 1 févr 2006;22(2):178-82.
59. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 27 juin 2002;417(6892):949-54.
60. Kumar R, Angelini S, Czene K, Sauroja I, Hahka-Kemppinen M, Pyrhönen S, et al. BRAF mutations in metastatic melanoma: a possible association with clinical outcome. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 août 2003;9(9):3362-8.
61. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, Jain AN, Busam K, Kageshita T, et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst.* 17 déc 2003;95(24):1878-90.
62. Sharma A, Trivedi NR, Zimmerman MA, Tuveson DA, Smith CD, Robertson GP. Mutant V599E-Braf regulates growth and vascular development of malignant melanoma tumors. *Cancer Res.* 15 mars 2005;65(6):2412-21.
11. Kolarsick PAJ, Kolarsick MA, Goodwin C. Anatomy and Physiology of the Skin. *SKIN CANCER.* :12.
12. FMPMC-PS - Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1 [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau.html>
13. Démarchez M. Le mélanocyte et la pigmentation [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2019 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article12>
14. Biologie de la peau. Les cancers cutanés [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2012 [cité 15 juin 2020]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?rubrique68>
15. Institut National du Cancer. Epidémiologie des cancers cutanés - Détection précoce des cancers de la peau [Internet]. [cité 15 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Epidemiologie>
16. Institut National du Cancer. Le développement d'un mélanome de la peau - Mélanome de la peau [Internet]. [cité 15 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Developpement>
17. Skin Cancer Foundations. Le Carcinome Épidermoïde Cutané [Internet]. The Skin Cancer Foundation. [cité 15 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.skincancer.org/international/le-carcinome-epidermoide-cutane/>
18. Ali Z, Yousaf N, Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *EJC Suppl.* sept 2013;11(2):81-91.
19. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma. *Cancer.* 1998;83(8):1664-78.

20. Quéreux G. Cancers cutanés : quels risques ? La Revue du praticien Médecine générale. 2018;32(1004);499-500
21. HAS. Rapport stratégie de diagnostic précoce du mélanome. [cité 15 juin 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rapport_strategie_de_diagnostic_precoce_du_melanome.pdf
22. Canadian Cancer Society. Types of melanoma skin cancer. [cité 15 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/en/cancer-information/cancer-type/skin-melanoma/melanoma/types-of-melanoma/?region=on>
23. Ward WH, Lambreton F, Goel N, Yu JQ, Farma JM. Clinical Presentation and Staging of Melanoma. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy. 2017 [cité 31 juill 2020].
24. Institut National du Cancer. Les traitements possibles en fonction de l'étendue du cancer - Quels traitements ? [Internet]. [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Quels-traitements/Etendue-du-cancer-et-traitements>
25. Institut National du Cancer. Définition classification TNM [Internet]. [cité 15 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/classification-TNM>
26. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. nov 2017;67(6):472-92.
27. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. J Clin Oncol. 20 déc 2009;27(36):6199-206.
28. HAS, Institut National du Cancer. Guide - affection de longue durée : Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : mélanome cutané [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_melanome_web.pdf
29. Cancer Research UK. Clark and Breslow staging - Melanoma skin cancer [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/melanoma/stages-types/clark-breslow-staging>
30. Martin D. McCarter MD. Breslow's Depth. [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/breslows-depth>
31. SEER. Staging [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <https://training.seer.cancer.gov/melanoma/abstract-code-stage/staging.html>
32. Melanoma Research Alliance. Breslow Depth and Clark Level [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <https://www.curemelanoma.org/about-melanoma/melanoma-staging/breslow-depth-and-clark-level/>
33. Matthews NH, Li W-Q, Qureshi AA, Weinstock MA, Cho E. Epidemiology of Melanoma. In: Ward WH, Farma JM, éditeurs. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481862/>
34. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: [/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir](https://www.institut-sciences-santé-publique.fr/rapport/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir)
35. Richard MA. Épidémiologie du mélanome et application au dépistage précoce – Melanoma epidemiology: trends and implications for early diagnosis. :5.

36. INCA - Les cancers en France [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=77
37. Sandru A, Voinea S, Panaitescu E, Blidaru A. Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. *J Med Life*. 2014;7(4):572-6.
38. Zbytek B, Carlson JA, Granese J, Ross J, Mihm MC, Slominski A. Current concepts of metastasis in melanoma. *Expert Rev Dermatol*. oct 2008;3(5):569-85.
39. Owen SA, Sanders LL, Edwards LJ, Seigler HF, Tyler DS, Grichnik JM. Identification of higher risk thin melanomas should be based on Breslow depth not Clark level IV. *Cancer*. 1 mars 2001;91(5):983-91.
40. Vosoughi E, Lee JM, Miller JR, Nosrati M, Minor DR, Abendroth R, et al. Survival and clinical outcomes of patients with melanoma brain metastasis in the era of checkpoint inhibitors and targeted therapies. *BMC Cancer*. 27 avr 2018;18(1):490.
41. Institut National du Cancer. Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux.
42. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30.
43. Melanoma Survival Rates | Melanoma Survival Statistics [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates-for-melanoma-skin-cancer-by-stage.html>
44. Institut National du Cancer. Facteurs de risque - Mélanome de la peau [Internet]. [cité 27 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Facteurs-de-risque>
45. Institut National du Cancer. Mieux se protéger du soleil - Exposition aux rayonnements UV [Internet]. [cité 27 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Exposition-aux-rayonnements-UV/Mieux-se-protoger-du-soleil>
46. Arnold M, Kvaskoff M, Thuret A, Guénel P, Bray F, Soerjomataram I. Cutaneous melanoma in France in 2015 attributable to solar ultraviolet radiation and the use of sunbeds. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. oct 2018;32(10):1681-6.
47. Inca. Chirurgie - Mélanome de la peau [Internet]. [cité 7 août 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Chirurgie>
48. Institut National du Cancer. Radiothérapie - Mélanome de la peau [Internet]. [cité 7 août 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Radiotherapie>
49. FRM. Traitement des cancers : chirurgie - chimiothérapie - radiothérapie [Internet]. [cité 15 août 2016]. Disponible sur: <https://www.frm.org/cancer/les-traitements-anti-cancereux-actuels.html>
50. Institut National du Cancer. Les effets indésirables de la chimiothérapie - Les effets indésirables des traitements [Internet]. [cité 7 août 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Le-lymphome-hodgkinien/Les-effets-indesirables-des-traitements/Les-effets-indesirables-de-la-chimiotherapie>
51. Institut National du Cancer, Société française de Dermatologie. Synthèse : Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV :24.
52. Institut National du Cancer. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 / Etat des lieux et enjeux. 2016 juill.
53. National Cancer Institute. Targeted Cancer Therapies Fact Sheet [Internet]. 2020 [cité 10 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet>

54. Wujcik D. Science and mechanism of action of targeted therapies in cancer treatment. *Semin Oncol Nurs.* 2014 Aug;30(3):139-46. doi: 10.1016/j.soncn.2014.05.002. PMID: 25085025.
55. Dumaz N, Mourah S. Les voies de signalisation activées dans le mélanome et les principes actuels du génotypage. :8.
56. Mourah S, Lebbé C. Altérations moléculaires dans les mélanomes et thérapies ciblées. *Bull Cancer (Paris).* 1 déc 2014;101(2, Supplement):S5-11.
57. Netgen. Nouvelles armes thérapeutiques contre le mélanome de stade IV [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-387/Nouvelles-armes-therapeutiques-contre-le-melanome-de-stade-IV>
58. Dalle S, Martin-Denavit T, Thomas L. Hypervariabilité génotypique des mélanomas : Un défi thérapeutique. *médecine/sciences.* 1 févr 2006;22(2):178-82.
59. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 27 juin 2002;417(6892):949-54.
60. Kumar R, Angelini S, Czene K, Sauroja I, Hahka-Kemppinen M, Pyrhönen S, et al. BRAF mutations in metastatic melanoma: a possible association with clinical outcome. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 août 2003;9(9):3362-8.
61. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, Jain AN, Busam K, Kageshita T, et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst.* 17 déc 2003;95(24):1878-90.
62. Sharma A, Trivedi NR, Zimmerman MA, Tuveson DA, Smith CD, Robertson GP. Mutant V599E-Braf regulates growth and vascular development of malignant melanoma tumors. *Cancer Res.* 15 mars 2005;65(6):2412-21.
63. VIDAL - Vémurafénib [Internet]. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/23404/vemurafenib/>
64. EMA. RCP zelboraf [Internet]. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zelboraf-epar-product-information_fr.pdf
65. HAS, Commission de la transparence. zelboraf 3 octobre 2012 [Internet]. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/zelboraf_03102012_avis_ct12121.pdf
66. Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Ribas A, Hogg D, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol.* oct 2017;28(10):2581-7.
67. VIDAL - Dabrafénib [Internet]. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/23860/dabrafenib/>
68. EMA. RCP tafinlar [Internet]. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_fr.pdf
69. Hauschild A, Ascierto PA, Schadendorf D, Grob JJ, Ribas A, Kiecker F, et al. Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib monotherapy: Analysis from phase 2 and 3 clinical trials. *Eur J Cancer.* 1 janv 2020;125:114-20.
70. Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol.* mars 2015;7(2):122-36.
71. VIDAL - Encorafénib [Internet]. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/25849/encorafenib/>
72. HAS. Avis de la comission de la transparence - 12 Juin 2019 [Internet]. 2019

- juin [cité 12 sept 2020] p. 22. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17431_BRAFTOVI-MEKTOVI_PIC_INS_Avis3_CT17431.pdf
73. HAS, Commission de la transparence. BRAFTOVI - MEKTOVI [Internet]. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17431_BRAFTOVI-MEKTOVI_PIC_INS_Avis3_CT17431.pdf
74. ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ENCORAFENIB 50 mg, gélule [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/Liste-des-ATU-arretees/ENCORAFENIB-50-mg-gelule-nbsp>
75. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandalá M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 mai 2018;19(5):603-15.
76. Mourah S, Lebbé C. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF et MEK. *Mis E Au Point*. 2017;6.
77. VIDAL - Cobimétinib [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/24412/cobimetinib/>
78. EMA. RCP cotellic [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cotellic-epar-product-information_fr.pdf
79. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, 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*. 1 sept 2016;17(9):1248-60.
80. VIDAL - Tramétinib [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/24323/trametinib/>
81. [mekinist-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_fr.pdf
82. Robert C, Flaherty K, Nathan P, Hersey P, Garbe C, Milhem M, et al. Five-year outcomes from a phase 3 METRIC study in patients with BRAF V600 E/K-mutant advanced or metastatic melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2019;109:61-9.
83. HAS, Commission de la transparence. MEKINIST [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14705_MEKINIST_PIC_INS_Avis3_CT14705.pdf
84. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 juill 2017;28(7):1631-9.
85. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 1 janv 2015;372(1):30-9.
86. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 15 2019;381(7):626-36.
87. Sun J, Zager JS, Eroglu Z. Encorafenib/binimetinib for the treatment of BRAF-mutant advanced, unresectable, or metastatic melanoma: design, development, and potential place in therapy. *OncoTargets Ther*. 14 déc 2018;11:9081-9.
88. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*.

21 déc 2011;480(7378):480-9.

89. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther*. 2 nov 2019;20(11):1366-79.

90. Passarelli A, Mannavola F, Stucci LS, Tucci M, Silvestris F. Immune system and melanoma biology: a balance between immunosurveillance and immune escape. *Oncotarget*. 31 oct 2017;8(62):106132-42.

91. Disis ML. Mechanism of Action of Immunotherapy. *Semin Oncol*. 1 oct 2014;41:S3-13.

92. Lee N, Zakka LR, Mihm MC, Schatton T. Tumour-infiltrating lymphocytes in melanoma prognosis and cancer immunotherapy. *Pathology (Phila)*. févr 2016;48(2):177-87.

93. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SAJR, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 22 août 2013;500(7463):415-21.

94. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell*. 13 avr 2015;27(4):450-61.

95. Byrne EH, Fisher DE. Correlates of metastatic melanoma response to checkpoint inhibition. *Cancer*. 1 juin 2017;123(Suppl 11):2143-53.

96. Dieu-Nosjean M-C, Caux C. La biologie des cibles PD-1 et CTLA-4 et la question des biomarqueurs. *médecine/sciences*. 1 déc 2019;35(12):957-65.

97. VIDAL - Ipilimumab [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/23415/ipilimumab/>

98. CT-15132_YERVOY_PIC_REEV_Avis3_CT15132&15764.pdf [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15132_YERVOY_PIC_REEV_Avis3_CT15132&15764.pdf

99. HAS, Commission de la transparence. yervoy - nivolumab [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-08/yervoy_ei_nivolumab_pis_avis1_ct17018.pdf

100. HAS, Commission de la transparence. yervoy [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-01/yervoy_14_12_2011_avis_ct_11462.pdf

101. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1480-92.

102. HAS, Commission de la transparence. OPDIVO [Internet]. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15561_OPDIVO_PIC_EI_association_Yervoy_melanome_Avis2_CT15561.pdf

103. Barlesi F, Robert C. Les anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1 dans le mélanome et le cancer bronchique. *Innov Thérapeutiques En Oncol*. 1 mai 2017;3(3):139-47.

104. Hino R, Kabashima K, Kato Y, Yagi H, Nakamura M, Honjo T, et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer*. 1 avr 2010;116(7):1757-66.

105. Karim R, Jordanova ES, Piersma SJ, Kenter GG, Chen L, Boer JM, et al. Tumor-expressed B7-H1 and B7-DC in relation to PD-1+ T-cell infiltration and survival of patients with cervical carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 oct 2009;15(20):6341-7.

106. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 21 déc 2011;480(7378):480-9.

107. VIDAL - Nivolumab [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur:

- <https://www.vidal.fr/substances/24410/nivolumab/>
108. VIDAL - Pembrolizumab [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/24415/pembrolizumab/>
109. HAS. Recommandations du collège. Prise en charge du mélanome par les nouvelles immunothérapies Anti-PD1 OPDIVO et KEYTRUDA [Internet]. 2016 mai. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/la_recommandation_prise_en_charge_du_melanome_par_les_nouvelles_immunotherapies_anti-pd1_opdivo_et_keytruda.pdf
110. HAS, IDENTIFICATION DES ALTERNATIVES POUR UN MEDICAMENT POST-ATU, PRE-INSCRIPTION - opdivo_ [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-09/opdivo_article_48_atuc_has_sem_2015_16092015.pdf
111. HAS, RECOMMANDATION RELATIVE A LA PRISE EN CHARGE A TITRE DEROGATOIRE DU NIVOLUMAB DANS LE CADRE D'UNE RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION - opdivo [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-09/cteval392_reco_rtu_annexe_opdivo_cd_2018_09_05.pdf
112. EMA - RCP opdivo [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_fr.pdf
113. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):320-30. doi: 10.1056/NEJMoa1412082. Epub 2014 Nov 16. PMID: 25399552.
114. HAS, Commission de la transparence. KEYTRUDA - mélanome adjuvant [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17558_KEYTRUDA_m%C3%A9lanomeAdjuv_PIC_EI_Avis2_CT17558.pdf
115. Legifrance. Arrêté du 5 janvier 2017 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.
116. EMA, RCP KEYTRUDA [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150717132284/anx_132284_fr.pdf
117. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol*. avr 2019;30(4):582-8.
118. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 1 août 2015;16(8):908-18.
119. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(9):1239-51.
120. Institut national du cancer. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-immunotherapies-specifiques-dans-le-traitement-des-cancers-Rapport>
121. HAS. La recommandation : Prise en charge du mélanome par les nouvelles immunothérapies Anti-PD1 OPDIVO et KEYTRUDA - [la_recommandation_prise_en_charge_du_melanome_par_les_nouvelles_immunotherapies_anti-pd1_opdivo_et_keytruda.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/la_recommandation_prise_en_charge_du_melanome_par_les_nouvelles_immunotherapies_anti-pd1_opdivo_et_keytruda.pdf)

apies_anti-pd1_opdivo_et_keytruda.pdf [Internet]. [cité 15 août 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/la_recommandation_prise_en_charge_du_melanome_par_les_nouvelles_immunotherapies_anti-pd1_opdivo_et_keytruda.pdf

122. Le Blanc C, Corven C, Courville P, Duval-Modeste A-B, Boivin C, Ziadé J, et al. [Changes in the incidence and mortality rates of malignant melanoma in the Seine-Maritime region over a 20-year period]. *Ann Dermatol Venerol*. févr 2013;140(2):97-104.

123. Poizeau F, Kerbrat S, Happe A, Rault C, Drezen E, Balusson F, et al. Patients with metastatic melanoma receiving anticancer drugs: changes in overall survival, 2010-2017. *J Invest Dermatol*. 10 oct 2020;

124. Sassolas B, Leccia MT, Godard C, Benmahamed L, Flinois A, Levy-Bachelot L, et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes in advanced cutaneous melanoma patients in France. *J Eur Acad Dermatol Venerol JEADV*. avr 2018;32(4):587-94.

125. Association of Immunotherapy With Overall Survival in Elderly Patients With Melanoma - PubMed [Internet]. [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29214290/>

126. Kandel M, Allayous C, Dalle S, Mortier L, Dalac S, Dutriaux C, et al. Update of survival and cost of metastatic melanoma with new drugs: Estimations from the MelBase cohort. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2018;105:33-40.

127. Chevalier J, Bonastre J, Avril M-F. The economic burden of melanoma in France: assessing healthcare use in a hospital setting. *Melanoma Res*. févr 2008;18(1):40-6.

128. Fernandes J, Bregman B, Combemale P, Amaz C, de Léotoing L, Vainchtock A, et al. Hospitalisation costs of metastatic melanoma in France; the MELISSA study (MELAnoma In hoSPital coSts Assessment). *BMC Health Serv Res*. 8 août 2017;17(1):542.

129. Valnet-Rabier M-B, Marcucci C, Limat S, Davani S, Aubin F, Nerich V. [Acceptability and effectiveness of immunotherapy in patients with melanoma]. *Therapie*. juin 2019;74(3):355-67.

130. Salem J-E, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1579-89.

131. Sibaud V, Meyer N, Lamant L, Vigarios E, Mazieres J, Delord JP. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol*. 2016;28(4):254-63.

132. Gauci M-L, Boudou P, Baroudjian B, Vidal-Trecan T, Da Meda L, Madelaine-Chambrin I, et al. Occurrence of type 1 and type 2 diabetes in patients treated with immunotherapy (anti-PD-1 and/or anti-CTLA-4) for metastatic melanoma: a retrospective study. *Cancer Immunol Immunother CII*. 2018;67(8):1197-208.

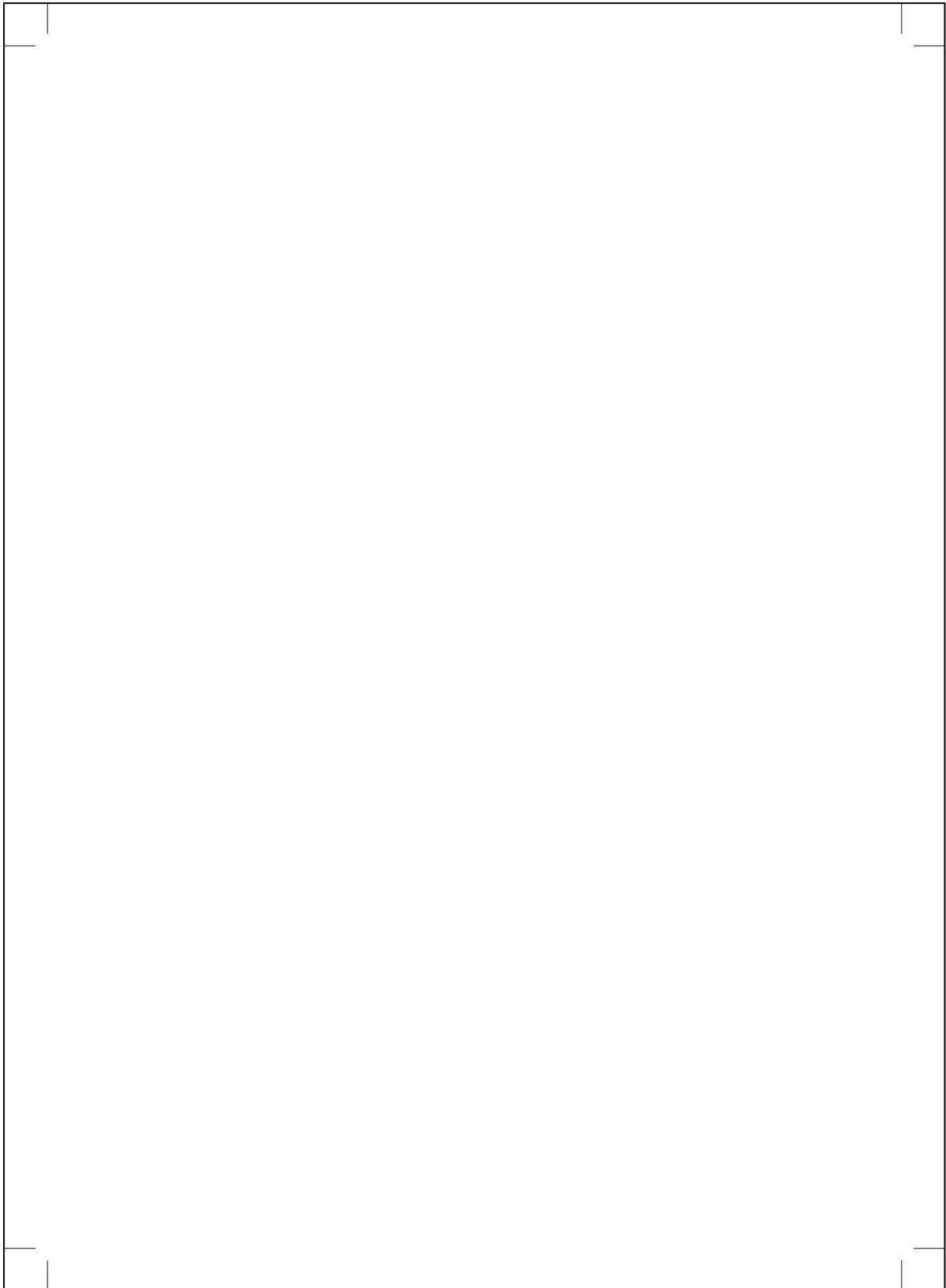
133. Ministère des Solidarités et de la Santé. Mise en œuvre du système national des données de santé et nouveau cadre d'accès aux données de santé - [Internet]. [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/acces-aux-donnees-de-sante/article/mise-en-oeuvre-du-systeme-national-des-donnees-de-sante-et-nouveau-cadre-d>

ANNEXES (travaux réalisés au cours du travail de thèse)

1. Brochure de vulgarisation scientifique à propos des principales bases de données médico-administratives françaises
2. Protocole d'étude : Disease management and costs of care of metastatic patients treated with Keytruda® in France: an observational study from the French claims database (SNIIRAM): The KlaimS study

**LES PRINCIPALES
BASES DE DONNÉES
MÉDICO-ADMINISTRATIVES
FRANÇAISES**





Sommaire

Glossaire	4
Ce qu'il faut retenir sur le SNDS	6
LE SYSTÈME NATIONAL DES DONNÉES DE SANTÉ (SNDS)	10
Mise en place, enjeux, accès et responsabilités	11
Les composantes du SNDS	14
Les conditions d'accès au SNDS (hors Open Data)	16
Appariement entre données du SNDS et d'autres bases	18
PRÉSENTATION DES BASES DU SNDS	20
Le PMSI	22
Le SNIIRAM	30
Le CépiDc	36
Les données médico-sociales	38
Les données des organismes d'Assurance Maladie complémentaire	40
PRÉSENTATION DES BASES EN OPEN DATA ISSUES DU SNDS	42
Point sur l'Open Data	44
Médicaments	45
Données hospitalières	48
Dépenses d'Assurance Maladie Inter-Régimes (DAMIR)	49
Dispositifs médicaux	49
Actes de biologie médicale	50
Affections de Longue Durée (ALD)	51
Couverture Maladie Universelle Complémentaire (CMU-C)	51
Causes médicales de décès	52
Professionnels de santé libéraux	53
QUELQUES EXEMPLES NON EXHAUSTIFS D'ÉTUDES RÉALISÉES À PARTIR DU SNDS	55
Méthodologie et techniques	56
Épidémiologie	56
Médico-économie et parcours de soins	57
Pharmaco-épidémiologie	57

Glossaire

ABM : Agence de BioMédecine	CPP : Comité de Protection des Personnes
ACE : Acte et Consultation Externe	CSARR : Catalogue Spécifique des Actes de Rééducation et Réadaptation
ACS : Aide à la Complémentaire Santé	DAF : Dotation Annuelle de Financement
AE : Affection Étiologique	DAMIR : Dépenses d'Assurance Maladie Inter-Régimes
ALD : Affection de Longue Durée	DAS : Diagnostic Associé Significatif
AMC : Assurance Maladie Complémentaire	DCIR : Datamart Consommation Inter-Régimes
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché	DCMPP : Diagnostic Correspondant au Mode de Prise en charge Principal
ANO : Identifiant anonyme unique pour chaque bénéficiaire	DCMPA : Diagnostic Correspondant au Mode de Prise en charge Associé
ANAP : Agence Nationale d'Appui à la Performance	DINSIC : Direction Interministérielle du Numérique et du Système d'Information et de Communication de l'État
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé	DGOS : Direction Générale de l'Offre de soins
ANSP : Agence Nationale de Santé Publique	DGS : Direction Générale de la Santé
ARS : Agence Régionale de Santé	DM : Dispositif Médical
ASN : Autorité de Sûreté Nucléaire	DP : Diagnostic Principal
ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique	DR : Diagnostic Relié
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation	DREES : Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques
ATIH : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation	DSS : Direction de la Sécurité Sociale
AVQ : Aide à la Vie Quotidienne	EFS : Établissement Français du Sang
CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux	EGB : Échantillon Généraliste des Bénéficiaires
CépiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès	EHESP : École des Hautes Études en Santé Publique
CEREES : Comité d'Expertise pour les Recherches, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé	EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
CHU : Centre Hospitalier Universitaire	ELFE : Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance
CIM 10 : Classification Internationale des Maladies 10ème version	ESPIC : Établissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif
CIP : Code Identifiant de Présentation	EsPRI : Étude de surveillance post-professionnelle des artisans retraités
CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer	FICHCOMP : FICHier COMPlémentaire
CMU : Couverture Maladie Universelle	FICHSUP : FICHier SUPPlémentaire
CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie	FINESS : Fichier National des Établissements Sanitaires et Sociaux
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés	
CNSA : Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie	

FPP : Finalité Principale de la Prise en charge
GHM : Groupe Homogène de Malades
GHPC : Groupe Homogène de Prise en Charge
GHS : Groupe Homogène de Séjours
GHT : Groupe Homogène de Tarifs
GME : Groupe Médico-Économique
HAD : Hospitalisation À Domicile
HAS : Haute Autorité de Santé
HbA1c : Hémoglobine glyquée
HCAAM : Haut Conseil pour l'Avenir de l'Assurance Maladie
IK : Indice de Karnofsky
IMC : Indice de Masse Corporelle
INCA : Institut National du CANcer
INDS : Institut National des Données de Santé
INED : Institut National d'Études Démographiques
INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques
INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
IRDES : Institut de Recherche et Documentation en Économie de la Santé
IRSN : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire
IVG : Interruption Volontaire de Grossesse
LPP : Liste des Produits et Prestations
MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées
MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique
MMP : Manifestation Morbide Principale
MSA : Mutualité Sociale Agricole
MO : Molécule Onéreuse
MPA : Mode de Prise en charge Associé
MPD : Mode de Prise en charge Documentaire
MPP : Mode de Prise en charge Principal
NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
NGAP : Nomenclature Générale des Actes Professionnels
NIR : Numéro d'Inscription au Répertoire
OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORS : Observatoire Régional de la Santé
PHMEV : Prescriptions Hospitalières de Médicaments délivrés en Ville
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RAPSS : Résumé Anonyme Par Sous-Séquence
RG : Régime Général
RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données
RHA : Résumé Hebdomadaire Anonyme
RHS : Résumé Hebdomadaire de Sortie
RPSS : Résumé Par Sous-Séquence
RSA : Résumé de Sortie Anonymisé
RSI : Régime Social des Indépendants
RSS : Résumé de Sortie Standardisé
RUM : Résumé d'Unité Médicale
SIMDPH : Systèmes d'Information des Maisons Départementales des Personnes Handicapées
SLM : Section Locale Mutualiste
SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation
SNDS : Système National des Données de Santé
SNIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
Spirale : Étude de surveillance post-professionnelle des travailleurs exposés
SSA : Service de Santé des Armées
SSR : Soins de Suite et de Réadaptation
T2A : Tarification à l'Activité
UCD : Unité Commune de Dispensation
URPS : Union Régionale des Professionnels de Santé

Ce qu'il faut retenir sur le SNDS

Le contexte

*Les bases de données médico-administratives sont, à l'exception du CépiDc, des **bases de données de remboursement**. Elles ont été créées dans un objectif autre que la recherche (paiement de prestations, calculs d'allocations budgétaires, etc...) mais sont utilisées dans un second temps pour la recherche en santé.*

Elles couvrent de façon exhaustive et permanente l'ensemble de la population dans divers domaines et permettent de recueillir individuellement et prospectivement les données de santé. Peu de pays disposent de ce type de systèmes d'information à l'échelle nationale.

Ces bases de données sont en perpétuelle évolution, avec en **avril 2017** la mise en place du **Système National des Données de Santé (SNDS)**, et de plus en plus utilisées pour les études épidémiologiques, médico-économiques, etc...

Un an après la mise en place du SNDS, l'objectif de cette brochure est de fournir des informations sur les différentes utilisations des bases de données médico-administratives pour la recherche en santé en termes de données disponibles et d'accès aux données.

Les évolutions des bases médico-administratives françaises

1986

Création du PMSI

Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information, pour les établissements de santé publics / ESPIC et privés.

OBJECTIFS

Préparer la mise en place de la tarification à l'activité.

1998

Création du SNIIRAM

Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie, pour l'ensemble des soins pris en charge.

OBJECTIFS

Pour suivre et analyser les dépenses, pour contribuer à une meilleure gestion de l'Assurance Maladie et des politiques de santé.

2016

Loi de modernisation du système de santé

Réforme du dispositif d'accès aux données de santé médico-administratives (modification de leur encadrement juridique, de leur ouverture ainsi que de leur gouvernance) et décision de créer le SNDS.

OBJECTIFS

Ouvrir à tous l'accès aux données qui ne présentent pas de risque de réidentification en distinguant les publications en Open Data (gratuites) et les extractions ou tableaux de bord réalisés à la demande (payants).

Limiter l'accès aux données indirectement nominatives (risque de réidentification) avec pour critères : la finalité d'intérêt public, la qualité du protocole, le besoin d'accéder aux données, la sécurité des procédures et la qualité du demandeur.

Publication par la HAS d'un « référentiel sur les applications et les objets connectés en santé ». Face à l'émergence des « applis santé » de natures très diverses, l'objectif est de proposer un cadre de développement assurant la qualité et la fiabilité des applications afin que les utilisateurs, particuliers comme professionnels, puissent utiliser ces technologies en toute confiance.

2017

Mise en place du SNDS

Introduit par l'article 193 de la loi de modernisation du système de santé, regroupant les données SNIIRAM, PMSI, CépiDc, CNSA ainsi que des données de remboursement issues des assurances complémentaires.

2018

Application du règlement européen sur la protection des données personnelles (RGPD)

À compter de mai 2018 dans tous les pays de l'Union Européenne.

Les objectifs sont de renforcer les droits des personnes, de responsabiliser les acteurs traitant des données et de crédibiliser la régulation. La mise en place du SNDS s'inscrit dans la mise en application du RGPD.

Différents niveaux d'accès aux données des bases médico-administratives

Données comportant un risque de réidentification

Les bases de données présentant un risque de réidentification sont les suivantes :

Existantes

- PMSI
- SNIIRAM (dont l'EGB)
- CépiDc

À venir

- Données médico-sociales
- Données des organismes d'Assurance Maladie complémentaire

ACCÈS SUR PROJET

Pour recherches, études et évaluations présentant un caractère d'intérêt public dans le respect des finalités interdites

Dans le cadre d'une procédure standard d'accès sur projet, la demande est à déposer auprès de l'Institut National des Données de Santé (INDS) qui a pour mission d'assurer un traitement des demandes et d'évaluer l'intérêt public de la recherche. La demande d'accès aux données est évaluée en fin de procédure par la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL).

ACCÈS PERMANENT

La liste des services de l'État, des établissements publics et des organismes autorisés ainsi que le périmètre des missions de Service Public concernées sont fixés par décret.

L'utilisation des données du SNDS n'est possible que si le système d'hébergement est conforme au référentiel de sécurité qui est fixé par l'arrêté du 22 mars 2017 relatif au référentiel de sécurité applicable au Système National des Données de Santé.

Données ne comportant aucun risque de réidentification

Les principales bases de données disponibles en Open Data issues des bases de données médico-administratives sont les suivantes :

Médicaments

- Medic'Am
- Open Medic
- Open PHMEV
- Retroced'AM
- Médicaments en sus

Dispositifs médicaux en sus

Bénéficiaires de la CMU-C

Données hospitalières

- Scan Santé

Biologie

- Biol'AM
- Open bio

Causes médicales de décès

Assurance Maladie

- Open DAMIR

Affections de Longue Durée (ALD)

Professionnels de santé libéraux

ACCÈS AU GRAND PUBLIC (OPEN DATA)

1

Le système national des données de santé (SNDS)

Mise en place, enjeux, accès et responsabilités

Le Système National des Données de Santé (SNDS), géré par la CNAM, est instauré par l'article 193 de la loi de modernisation de notre système de santé de janvier 2016.

Enjeux du SNDS

Le SNDS doit permettre à compter du **1^{er} avril 2017** :

- l'ouverture des données de santé dans le respect de la vie privée du citoyen ;
- l'amélioration de la santé des citoyens et l'analyse de la dépense publique.

Finalités autorisées

- ✓ Information sur la santé, l'offre de soins, la prise en charge médico-sociale, la qualité des données
- ✓ Définition, mise en œuvre et évaluation des politiques de santé et de protection sociale
- ✓ Connaissance des dépenses de santé, d'Assurance Maladie et médico-sociales
- ✓ Information des professionnels de santé, des structures et des établissements sanitaires et médico-sociaux sur leur activité
- ✓ Surveillance, veille et sécurité sanitaire
- ✓ Recherche, études, évaluation, innovation dans les domaines de la santé et de la prise en charge médico-sociale

ACCÈS AUX DONNÉES

Toute personne ou structure, publique ou privée, à but lucratif ou non lucratif, peut accéder aux données du SNDS sur autorisation de la CNIL, en vue de réaliser **une étude, une recherche ou une évaluation présentant un INTÉRÊT PUBLIC dans le respect des finalités interdites**, à condition d'en publier les méthodes et les résultats.

Finalités interdites

- ✗ **La promotion des produits de santé** auprès des professionnels de santé et des établissements de santé
- ✗ L'exclusion de garanties des contrats d'assurance ou la modification de cotisations ou de primes d'assurance
- ✗ Le RGPD précise en outre que l'identification directe ou indirecte des personnes concernées est interdite (sauf disposition législative contraire, en cas d'urgence sanitaire par exemple)

NOTE

Les données en Open Data et les données publiées ne sont pas concernées par les finalités interdites.

Le système national des données de santé (SNDS) Mise en place, enjeux, accès et responsabilités

Pour les industriels des produits de santé

L'industriel des produits de santé qui réalise une étude, recherche ou une évaluation est qualifié de responsable de traitement, même si le traitement est délégué à un bureau d'étude.

ACCÈS AUTORISÉ AUX INDUSTRIELS DES PRODUITS DE SANTÉ, À CONDITION DE :

- Démontrer que les modalités de mise en œuvre du traitement rendent impossible son utilisation pour l'une des finalités interdites,
- Ou avoir recours à un laboratoire de recherche ou un bureau d'étude.

Ce dernier doit présenter à la CNIL un engagement de conformité à un référentiel de sécurité qui est fixé par l'arrêté du 17 juillet 2017 relatif au référentiel déterminant les critères de confidentialité, d'expertise et d'indépendance pour les laboratoires de recherche et bureaux d'études. La liste des laboratoires de recherche et des bureaux d'étude ayant transmis leur engagement de conformité au référentiel est disponible sur le site de l'INDS (https://www.indsante.fr/sites/default/files/Documents_publics/Documents_publics_21).

EXEMPLES D'UTILISATIONS POUR LES INDUSTRIELS

DEMANDES ÉLIGIBLES À L'INTÉRÊT PUBLIC

- ✓ Préparation des dossiers pour les autorités
- ✓ Anticipation des demandes des établissements de santé et des autorités
- ✓ Identification des établissements de santé pour la réalisation des essais cliniques
- ✓ Réponse aux établissements de santé

DEMANDES ENTRANT DANS LE CADRE DES FINALITÉS INTERDITES

- ✗ Prospection et ciblage des établissements et des professionnels de santé pour optimiser la visite médicale
- ✗ Étude en perspective de Business Développement (meilleure connaissance de l'environnement concurrentiel, au bénéfice de la stratégie de l'entreprise)

DEMANDES QUI POSENT QUESTION

- ? Les analyses de populations particulières pour proposer des offres de services adéquates

Les responsabilités et sanctions

Le responsable de traitement (i.e. l'industriel des produits de santé) est la personne physique ou morale responsable d'une recherche, étude ou évaluation, qui en assure la gestion, vérifie que son financement est prévu et détermine les finalités et les moyens des traitements nécessaires à celle-ci.

Le responsable de la mise en œuvre du traitement (i.e. le laboratoire de recherche ou le bureau d'études) est chargé de la réalisation de l'étude et des analyses, en conformité avec le référentiel déterminant les critères de confidentialité, d'expertise et d'indépendance.

La CNIL est chargée de veiller à l'application du règlement, afin de protéger les libertés et droits des personnes physiques.

La CNIL peut prononcer à l'encontre du responsable de traitement ou de son sous-traitant :

- Un avertissement,
- Une mise en demeure,
- Un rappel à l'ordre,
- Une injonction de se mettre en conformité avec le RGPD,
- Une limitation temporaire ou définitive d'un traitement,
- Une suspension des flux de données.

NOTE

Le non respect des finalités, de l'engagement de conformité, des règles régissant les accès permanents pour des missions de service public entraînent pour le responsable de traitement et pour le responsable de la mise en œuvre du traitement des sanctions administratives et pénales :

- Le non respect des dispositions du RGPD (droit d'accès, droit de rectification, droit d'opposition, droit de suppression, droit à l'oubli...) est puni d'une amende pouvant aller jusqu'à 20 millions €, ou dans le cas d'une entreprise, jusqu'à 4 % du chiffre d'affaire annuel mondial (article 7 de la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles).
- La révélation d'une information confidentielle à caractère secret (violation du secret professionnel) est punie d'une peine d'un an d'emprisonnement et de 15 000 € d'amende (article 226-13 du code pénal).
- La réalisation d'un traitement de données sans qu'aient été respectées les formalités préalables à leur mise en œuvre (notamment le non respect des finalités interdites) est puni de cinq ans d'emprisonnement et de 300 000 euros d'amende (article 226-16 du code pénal).

Les organismes détenant un accès permanent au SNDS peuvent ainsi voir cet accès permanent coupé par la CNAM.

Les composantes du SNDS

Les différentes bases de données constitutives du SNDS sont chaînées entre elles. Ce chaînage est rendu possible via l'utilisation d'un identifiant unique anonyme rattaché à chaque personne, **le numéro ANO**, qui est issu du Numéro d'Inscription au Répertoire (NIR ou numéro de Sécurité Sociale) par cryptage (étape de pseudonymisation)

Bases de données chaînées en 2017

Base de données	Type de données	Organisme de gestion
SNIRAM Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie	Consommations de soins de ville	CNAM Caisse Nationale d'Assurance Maladie
PMSI Programme de médicalisation des systèmes d'information	Consommations de soins en établissement de santé publics / ESPIC et privés	ATI Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
Base de données des causes médicales de décès	Données sur les causes médicales de décès	CépiDc Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès

Bases de données pour lesquelles le chaînage est à venir (à l'horizon 2020)

Base de données	Type de données	Organisme de gestion
SIMDPH Système d'Information des Maisons Départementales des Personnes Handicapées	Données relatives au handicap	CNSA Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie
Échantillon des données de l' Assurance Maladie Complémentaire	Données de remboursements de soins des complémentaires santé	Assurances Maladies Complémentaires

Avantages

- ✓ Base exhaustive de la population française couverte par l'Assurance Maladie
 - Taille importante (grand nombre d'assurés)
 - Représentativité des assurés de l'Assurance Maladie
- ✓ Données préexistantes
 - Pas de biais de mémorisation dû aux patients
 - Informations précises et exhaustives des soins remboursés
- ✓ Aucune donnée directement identifiante
 - Chaque personne est identifiée par un numéro d'anonymat qui lui est propre
 - **Le numéro d'anonymat permet le chaînage entre les bases**
- ✓ Données standardisées : utilisation de nomenclatures nationales ou internationales (CIM10 pour les diagnostics, CCAM, CSARR, NABM, NGAP pour les actes...)

Limites

- ✗ Informations sur les soins remboursés par l'Assurance Maladie **uniquement**. Ne sont pas renseignées les informations suivantes :
 - L'automédication,
 - Les prescriptions non suivies de délivrances,
 - La prise effective des traitements,
 - Les posologies et les durées de traitement.
- ✗ Pas ou peu de données cliniques : résultats d'examen clinique ou paraclinique (tabagisme, niveau tensionnel, HbA1c, IMC, ...)
- ✗ Pas ou peu de caractéristiques patients et très peu de données sociales (uniquement CMU-C et ACS)
- ✗ Informations partielles sur la consommation des personnes âgées en EHPAD
- ✗ Pas d'information sur l'hospitalisation en long séjour
- ✗ Codage des informations opérateur dépendant donc variable d'une personne à l'autre ou d'une structure à l'autre
- ✗ **Compétences** indispensables en requête de bases de données et en statistiques, et **formations** obligatoires pour l'accès à certaines des bases du SNDS
- ✗ Croisement des données sensibles limité, pour ne pas remonter à un assuré donné

NOTE

Il n'est actuellement pas prévu d'inclure les données suivantes dans le SNDS :

- Achats de médicaments en vente libre ;
- Résultats d'examens cliniques ;
- Résultats d'analyses en laboratoire ;
- Médicaments administrés durant un séjour en établissement de santé (intra GHS).

Des réflexions sont en cours pour enrichir le SNDS, notamment avec des données plus médicalisées.

Les conditions d'accès au SNDS (hors Open Data)

ACCÈS PERMANENT

Réservé aux organismes listés dans le décret de décembre 2016

Organismes exerçant une mission de service public pour laquelle l'accès au SNDS est autorisé :

- En totalité (avec des profondeurs d'historique différentes et des limitations sur les données) : DGOS, DSS, Organismes de l'assurance maladie obligatoire, CNSA, HAS, ANSM, Agence de biomédecine (ABM), EFS, ATIH, INDS, IRDES, INED, ARS, ORS, Servi
- Avec restrictions (EGB ou données agrégées) : INSERM, CHU, CLCC, EHESP, Di
- OFDT, ANAP, URPS

ACCÈS SUR PROJET

PROCÉDURE APPARIEMENT À DES NOUVELLES DONNÉES DANS LE CHAMP DE LA LOI JARDÉ

Définie dans le décret de décembre 2016

PROJET DE RECHERCHE, ÉTUDE OU ÉVALUATION

impliquant la personne humaine avec des données à caractère personnel de santé (ex. : étude clinique)

CPP

Avis sur les conditions de validité
45 jours max.

PROCÉDURE STANDARD ET APPARIEMENT À DES DONNÉES EXISTANTES

Définie dans le décret de décembre 2016

PROJET DE RECHERCHE, ÉTUDE OU ÉVALUATION

utilisant des données déjà collectées pour une autre finalité (ex. : étude sur SNIIRAM)

INDS

Demande
7 jours max.

PROCÉDURES SIMPLIFIÉES

prévues par la Loi Informatique et Libertés (article 54) pour limiter la multiplication des procédures d'évaluation, compte tenu des ressources limitées des instances concernées

MÉTHODOLOGIES DE RÉFÉRENCE

pour les recherches, études ou évaluations conduites dans le cadre d'exigences législatives et réglementaires strictes, et selon des méthodologies standardisées (ex. : la majorité des études PMSI)

INDS

Déclaration simple

Ces méthodologies de référence s'appliquent sur le site de la CNIL (MR 003 - 004 - 005)

DÉCISION UNIQUE

pour plusieurs traitements par des finalités et catégories de données identiques (ex. : cohorte Constances)

INDS

Pour obtenir une décision unique la CNIL a délivré une décision unique l'INDS ou le CEREEES.

ÉCHANTILLONS ET JEUX DE DONNÉES AGRÉGÉES

en cours d'élaboration

INDS

Déclaration simple

L'INDS peut faire homologuer par la CNIL les données agrégées. Cette procédure s'applique aux utilisations entrant dans ce cadre.

Le système national des données de santé (SNDS)
Les conditions d'accès au SNDS (hors Open Data)

La méthodologie de référence MR006, destinée aux industriels des produits de santé qui souhaitent réaliser des études sur le PMSI a été publiée le 13 juillet 2018 au Journal Officiel (<https://www.indsante.fr/fr/type-d'accès>).

ès au SNDS est nécessaire
itions sur la disponibilité des variables sensibles) : DREES, DGS,
AS, ANSM, INCA, Agence nationale de santé publique (ANSP),
RS, Service de santé des armées (SSA)
:HESP, Direction du budget, ASN, IRSN, HCAAM, fonds CMU,

s de validité de la recherche

CNIL
Autorisation
du traitement
des données
2 mois max.
*Renouvelables
une fois*
**Absence de
réponse dans
les délais
valant
autorisation, si
avis favorable
du CEREES**

CEREES
Avis sur la méthodologie de l'étude
1 mois max.

INDS
Avis sur l'intérêt public.
Optionnel - 1 mois max

érence s'appliquent à des types d'études spécifiques et sont disponibles
003 - 004 - 005 - 006).

unique auprès de la CNIL, la procédure standard est requise. Une fois que
sion unique, les traitements sont effectués sans examen préalable par

CEREES
Optionnel

uer par la CNIL un cadre de mise à disposition d'échantillons et de jeux de
procédure peut être utilisée uniquement pour les données, finalités et
e cadre.

UTILISATION SNDS

PUBLICATION

dans un délai
raisonnable après
la fin de l'étude :
• de la méthode
• des résultats
de l'analyse
• des moyens d'en
évaluer la validité

Échantillons
et agrégats
homologués

Décret no 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé «système national des données de santé» (JO 28 décembre 2016)

LOI n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (JO 7 janvier 1978)

Appariement entre données du SNDS et d'autres bases

*Si les bases constitutives du SNDS sont chaînées entre elles, la loi permet également un appariement ponctuel du SNDS avec d'autres bases extérieures, telles que registres / cohortes, essais cliniques, entrepôts de données... Ces appariements **permettent de combiner les données médico-administratives à des données cliniques, quasi-absentes du SNDS.***

Quelques projets de grande ampleur s'appuient déjà largement sur des appariements de bases de données nationales, comme les grandes cohortes épidémiologiques Constances¹ et Elfe² ainsi que les programmes de suivi post-professionnels Spirale³ et Espri⁴. Des enquêtes en population, telle que l'enquête Handicap-santé de l'INSEE, ont également récemment testé la faisabilité d'un appariement avec la base de données du SNIIRAM par le NIR.

Une voie particulièrement intéressante pour l'épidémiologie est l'**enrichissement des données d'enquêtes** recueillant des données directement auprès des personnes par appariement avec le SNIIRAM.

L'article 193 de la loi de modernisation de notre système de santé comporte désormais un article dérogeant à la nécessité d'un décret en Conseil d'État pris après avis de la CNIL sur les modalités d'utilisation du numéro d'inscription au répertoire national d'identification des personnes physiques (le NIR).

NOTE

Une amélioration de l'interopérabilité des systèmes d'information permettra l'essor de ces appariements et en facilitera les modalités.

¹Constances est une cohorte épidémiologique « généraliste » constituée d'un échantillon représentatif de 200 000 adultes âgés de 18 à 69 ans à l'inclusion, consultant des Centres d'examen de santé de la Sécurité sociale, qui passeront un examen de santé tous les 5 ans et répondront à un questionnaire tous les ans.

²Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance : Plus de 18 000 enfants nés en France métropolitaine en 2011 ont été inclus dans l'étude et suivis pendant 20 ans.

³Surveillance post professionnelle des travailleurs exposés : elle est composée de retraités ayant été exposés à l'amiante et aux poussières de bois.

⁴Surveillance post professionnelle des artisans retraités : elle est composée d'une cohorte de retraités artisans ayant été exposés à l'amiante au cours de leur carrière professionnelle.

Méthodologies d'appariement

Appariement direct par l'utilisation du NIR

Le NIR, numéro d'inscription au répertoire, est un **numéro d'identifiant des patients obtenu par un procédé cryptographique (qui ne permet pas de remonter à l'identité du patient)**.

Cet appariement est possible si la base de données à appairer au SNDS contient le NIR des patients.

- Lorsque la base à appairer au SNDS est une base qui n'a pas vocation de recherche (base de soins par ex.), il faudra avoir recours à un tiers d'appariement⁶. À ce jour, l'autorisation d'un appariement direct par l'utilisation du NIR est en attente de la publication d'un décret.
- Lorsque la base à appairer est une base à vocation de recherche (étude clinique par ex.), le recours à un tiers d'appariement n'est pas obligatoire ; en pratique, recourir à un tiers de confiance facilite la démarche entre l'investigateur, la CNAM et le responsable de la mise en œuvre du traitement.

Conditions d'appariement

La base à appairer au SNDS doit faire (avoir fait) l'objet d'une autorisation de la CNIL.

Un paragraphe dédié à l'explication de la méthodologie d'appariement et des modalités de transfert sécurisé des données doit être rédigé dans le protocole soumis à l'INDS.

Appariement probabiliste

Il s'agit d'une méthode d'appariement indirect, **utilisée lorsque la base de données à appairer au SNDS ne contient pas le NIR.**

La procédure d'appariement est la suivante :

- **Identifier les variables communes entre la base de données externe et les données du SNDS.**
- Vérifier si les variables communes sont suffisamment discriminantes pour réidentifier un individu. À minima, les variables d'intérêt suivantes peuvent être utilisées :
 - Mois et année de naissance ;
 - Sexe ;
 - Code postal du lieu de naissance ;
 - Date de prestations de soins (consultations, chirurgie, hospitalisation).
- **Transfert sécurisé par le demandeur à la CNAM des données externes cryptées.**
- **Décryptage de la base de données par la CNAM.**
- **Appariement des variables par la CNAM et extraction des données du SNDS.**
- **Cryptage des données extraites par la CNAM,** envoyées ensuite au demandeur via un flux sécurisé sur le portail sécurisé de la CNAM.

⁶Organisme intermédiaire qui permet à au moins un utilisateur d'utiliser des données auxquelles il ne pourrait avoir accès directement, notamment parce que certaines d'entre elles lui sont interdites ou qu'elles comportent des identifiants ou des données identifiantes. Il intervient plus généralement lorsque l'utilisateur souhaite appairer les données de deux sources, sans avoir le droit de connaître les identifiants (qui sont nécessaires pour l'appariement) et que les deux sources ne sont pas habilitées à se communiquer leurs données de sorte qu'aucune ne peut procéder à l'appariement avant de fournir des données appariées anonymes.



2

Présentation
des bases
du SNDS



Bases existantes

- PMSI
- SNIIRAM
- CépiDc

Bases à venir

- Les données médico-sociales
- Les données des organismes d'assurance complémentaire



Le PMSI

Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) est une base de données médico-administratives gérée par l'ATIH (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation) qui recueille l'ensemble de l'activité des établissements de santé du secteur MCO, SSR, HAD et PSY.

Origine du PMSI

Depuis la loi du 31 juillet 1991 portant sur la réforme hospitalière, les établissements de santé publics et privés doivent procéder à l'analyse de leur activité médicale et transmettre aux services de l'État et à l'Assurance Maladie « les informations relatives à leurs moyens de fonctionnement et à leur activité ».

Le PMSI a donc été créé comme instrument de comptabilité interne dans les établissements de santé dans un premier temps, puis comme instrument de financement des établissements de santé dans un deuxième temps. Il constitue un outil de description de l'activité des établissements mais également de calcul de l'allocation budgétaire qui **en découle via le système de paiement pour le MCO et l'HAD** : la T2A (Tarification À l'Activité).

Les différents secteurs et leur financement

TARIFICATION À L'ACTIVITÉ (T2A)

Chaque établissement est rémunéré en fonction de l'activité

- MCO (Médecine Chirurgie Obstétrique)
- HAD (Hospitalisation à Domicile)

DOTATION ANNUELLE DE FINANCEMENT (DAF)

Chaque établissement est rémunéré par une enveloppe globale

- PSY (Psychiatrie)
- SSR (Soins de Suite et de Réadaptation). Le SSR devrait prochainement être financé selon une dotation modulée à l'activité, en cours de définition



Disponibilité des données

- Les bases de données du PMSI sont utilisables **depuis l'année 2006**. Dans le cadre des méthodologies de référence, la profondeur historique maximale est de neuf ans plus l'année en cours.
- Les données du PMSI de l'année N sont mises à disposition annuellement par l'ATIH autour du mois de mai de **l'année N+1**.
- Les données du PMSI sont disponibles pour les établissements du **secteur public / ESPIC** et du **secteur privé**.

Chronologie de mise à disposition des données dans le PMSI

- 1986** Création du PMSI MCO
- 1998** Création du PMSI SSR
- 2001** Création du chaînage des patients par le **N°ANO** (identifiant anonyme unique par patient)
- 2004** Création du PMSI HAD
- 2006** Création du PMSI PSY
Mise à disposition du PMSI dans le SNIIRAM
Mise à disposition pour les bureaux d'étude du PMSI MCO + SSR + HAD + PSY
- 2008** **Mise à disposition pour les bureaux d'étude de FICHCOMP Molécules Onéreuses et Dispositifs Médicaux** pour le secteur public / ESPIC (MCO-HAD)
- 2009** **Mise à disposition pour les bureaux d'étude du fichier Actes et Consultations Externes (ACE) MCO**
- 2010** **Mise à disposition pour les bureaux d'étude de FICHCOMP Molécules Onéreuses et Dispositifs Médicaux** pour le secteur privé (MCO-HAD)
- 2012** Mise à disposition pour les bureaux d'étude de FICHCOMP ATU
Mise à disposition pour les bureaux d'étude du fichier ACE SSR
- 2018** **Codage des indications** dans FICHCOMP Molécules Onéreuses et Dispositifs Médicaux (obligatoire au 1^{er} septembre)



EN PRATIQUE

Il est possible de réaliser des analyses sur les données du PMSI depuis 2006.

Les médicaments de la liste en sus sont disponibles depuis 2008 pour les établissements publics / ESPIC et depuis 2010 pour les établissements privés.

Les actes et consultations externes sont disponibles depuis 2009.

Les données des médicaments en ATU sont disponibles depuis 2012.

Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO)

Informations disponibles dans le PMSI

INFORMATIONS ADMINISTRATIVES				INF
N° ANO (identifiant anonyme unique du patient)				
Âge	Sexe	Code géographique du patient	Code FINESS de l'établissement	
Mois entrée	Mois sortie	Mode entrée		Mode sortie
Durée de séjour		Domicile Transfert depuis/vers SSR/PSY/MCO, Unité de soins de longue durée Décès au cours du séjour Urgences		
Unité de réanimation / Unité de soins intensifs				
<p>Pour chaque unité médicale dans laquelle le patient est passé au cours de son séjour hospitalier, un résumé est émis, qui combine l'ensem</p> <p>RUM Résumé d'Unité Médicale</p> <p>À la fin du séjour du patient, l'ensemble des RUM émis donne lieu à la production d'un résumé standardisé de sortie, qui combine l'ensem</p> <p>RSS Résumé Standard de Sortie</p> <p>Les informations contenues dans le RSS permettent de classer le séjour dans un GHM.</p> <p>GHM Groupe Homogène de Malades</p> <p>En règle générale, à chaque GHM correspond un numéro de GHS, chaque GHS étant associé à un tarif (tarifs différents entre le secteur pu</p> <p>GHS Groupe Homogène de Séjours</p>				

INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

FICHCOMP MCO

- Molécules et dispositifs médicaux onéreux de la liste en sus : codes UCD/LPP ; dénomination du produit ; quantités ; prix d'achat dans le secteur public/ESPIC uniquement ; tarifs officiels dans le secteur privé (prix d'achat non communiqués par l'ATIH)
- ATU : quantités
- IVG
- Prélèvements d'organes
- Dialyses péritonéales
- Médicaments anti-thrombotiques

ACE : Actes et Consultations Externes réalisés en établissement de santé en dehors des hospitalisations

ATIH : Agence Technique d'Information sur l'Hospitalisation, il s'agit de l'agence qui gère le PMSI

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation pour les médicaments avant l'obtention de leur AMM (autorisation de mise sur le marché)

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux, il s'agit de la classification française des interventions réalisées par les médecins (plus de 7 000 codes)

CIM10 : Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} édition, il s'agit de la classification utilisée pour le codage des diagnostics (environ 40 000 codes)

DP : Le Diagnostic Principal est le problème de santé qui a motivé l'admission du patient ; il n'y en a qu'un seul par séjour

DR : Pour certains séjours, le Diagnostic Relié a pour rôle, en association avec le DP, de rendre compte de la prise en charge du patient lorsque celui-ci n'y suffit pas ; il n'est pas systématiquement renseigné, et lorsqu'il l'est, il n'y en a qu'un seul par séjour

DAS : Le Diagnostic Associé Significatif est une affection, un symptôme ou tout autre motif de recours aux soins coexistant avec le DP (comorbidité)

ESPIC : Établissements de Santé Privés d'Intérêt Collectif

FICHCOMP : il s'agit d'un fichier complémentaire qui doit être rempli par les établissements de santé pour tout séjour et qui apporte des informations additionnelles sur le séjour

FICHSUP : il s'agit d'un fichier supplémentaire qui doit être rempli par les établissements de santé pour tout séjour et qui apporte des informations additionnelles sur le séjour

Présentation des bases du SNDS
Le PMSI

Bases de données nationales pseudonymisées (pas de retour possible au dossier)

INFORMATIONS MÉDICALES

Diagnostic Principal (DP) CIM10

Diagnostic Relié (DR) CIM10

Diagnosics Associés Significatifs (DAS) CIM10

Actes CCAM

Pour les établissements des secteurs public/ESPIC et privé, les actes ont un impact fort sur l'orientation des séjours dans les GHM/GHS.

Pour les établissements du secteur privé, les actes sont en outre associés à un honoraire financé en sus des tarifs des GHM/GHS.

ne l'ensemble des informations relatives à l'unité médicale.

autre RUM | autre RUM | autre RUM

ne l'ensemble des informations relatives au séjour.

Anonymisation

RSA Résumé Standard anonymisé

secteur public/ESPIC et le secteur privé).

FICHSUP MCO

- Actes hors nomenclature
- Primoprescriptions de chimiothérapie orale
- SMUR
- Lactariums
- Médicaments dispensés en milieu pénitentiaire

ACE MCO

- Actes et consultations externes

LE N°ANO EST UN IDENTIFIANT UNIQUE PAR PATIENT QUI PERMET LE CHAÎNAGE ENTRE LES BASES

FIJESS : il s'agit de l'immatriculation des établissements et entités juridiques porteurs d'une autorisation ou d'un agrément

GHM : Groupe Homogène de Malades, il s'agit d'une description médicale des séjours des patients (environ 2 500 codes)

GHS : Groupe Homogène de Séjours, il s'agit d'un code affecté à chaque GHM déclenchant le tarif dudit GHM

HAD : Hospitalisation à Domicile

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

LPP : Liste des Produits et Prestations, il s'agit du codage des Dispositifs Médicaux

MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique, il s'agit des établissements de santé dits « de court séjour »

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PSY : il s'agit des établissements de santé psychiatriques

RSA : Résumé Standard Anonymisé, il s'agit d'une version anonyme du résumé de séjour du patient

RSS : Résumé Standard de Sortie, il s'agit d'une synthèse de tous les éléments du séjour hospitalier d'un patient

RUM : Résumé d'Unité Médicale, il s'agit d'une synthèse de tous les éléments du passage d'un patient dans une unité médicale au cours de son hospitalisation

SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation, il s'agit des établissements de santé dits « de rééducation »

UCD : Unité Commune de Dispensation, il s'agit du codage des médicaments en établissement de santé

Soins de Suite et de Réadaptation (SSR)

Informations disponibles dans le PMSI

INFORMATIONS ADMINISTRATIVES

INF

 N° ANO (identifiant anonyme unique du patient)

Âge	Sexe	Code géographique du patient	Code FINESS de l'établissement
Mois entrée	Mois sortie	Mode entrée	Mode sortie
Durée de séquence		Domicile Mutation Transfert depuis / vers SSR / PSY / MCO / HAD Décès au cours du séjour	
Type d'hospitalisation (complète, partielle, séance)		Type d'unité spécifique	

Pour chaque semaine passée dans l'établissement SSR par le patient, un résumé est émis qui combine l'ensemble des informations de la s

RHS Résumé Hebdomadaire Standardisé

Le RHS est anonymisé.

RHA Résumé Hebdomadaire Anonyme

Les informations contenues dans le RHA permettent de classer le séjour dans un GME.

GME Groupe Médico Économique

DAF Dotation Annuelle de Financement (un projet de financement par GME est en cours de définition)

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

FICHCOMP SSR

- Molécules onéreuses de la liste en sus : codes UCD ; dénomination du produit ; quantités ; prix d'achat dans le secteur public/ESPIC uniquement ; tarifs officiels dans le secteur privé (prix d'achat non communiqués par l'ATIH)
- ATU

ACE : Actes et Consultations Extérieures réalisés en établissement de santé en dehors des hospitalisations

AE : Affection étiologique, il s'agit de la cause de la manifestation morbide principale

ATIH : Agence Technique d'Information sur l'Hospitalisation, il s'agit de l'agence qui gère le PMSI

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation pour les médicaments avant l'obtention de leur AMM (autorisation de mise sur le marché)

AVO : il s'agit de l'échelle de mesure de la dépendance du patient

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux, il s'agit de la classification française des interventions réalisées par les médecins (plus de 7 000 codes)

CIM10 : Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} édition, il s'agit de la classification utilisée pour le codage des diagnostics (environ 40 000 codes)

CSARR : Catalogue Spécifique des Actes de Rééducation et Réadaptation, il s'agit des actes de rééducation réalisés par les professionnels paramédicaux

DAF : Dotation Annuelle de Financement, il s'agit du mode de financement actuel des établissements SSR

DAS : Le Diagnostic Associé Significatif est une affection, un symptôme ou tout autre motif de recours aux soins coexistant avec le motif d'hospitalisation

ESPIC : Établissements de Santé Privés d'Intérêt Collectif

FICHCOMP : il s'agit d'un fichier complémentaire qui doit être rempli par les établissements de santé pour tout séjour et qui apporte des informations additionnelles sur le séjour

Présentation des bases du SNDS
Le PMSI

Bases de données nationales pseudonymisées (pas de retour possible au dossier)

INFORMATIONS MÉDICALES

FPP (Finalité Principale de la Prise en charge)	MMP (Manifestation Morbide Principale)	AE (Affection Etiologique)
Actes CCAM/CSARR	Diagnostics Associés (DA) CIM10	Score AVQ (Acte de la Vie Quotidienne)

ons de la semaine.

: autre RHS | autre RHS | autre RHS

☑

☑

☑

ACE SSR

- Actes et consultations externes

LE N°ANO EST UN IDENTIFIANT UNIQUE PAR PATIENT QUI PERMET LE CHAÎNAGE ENTRE LES BASES

FINESS : il s'agit de l'immatriculation des établissements et entités juridiques porteurs d'une autorisation ou d'un agrément

FPP : Finalité Principale de la Prise en charge, il s'agit du type de soins principaux nécessités par le patient lors de son séjour (ex. adaptation d'appareillage)

GRE : Groupe Médico-économique, il s'agit d'une description médicale des séjours des patients

HAD : Hospitalisation à Domicile

MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique, il s'agit des établissements de santé dits « de court séjour »

MMP : Manifestation Morbide Principale, il s'agit de l'altération ou du problème de santé fonctionnel ou organique sur laquelle ou lesquels s'exerce la FPP et qui a mobilisé l'essentiel de l'effort médical et soignant

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PSY : il s'agit des établissements de santé psychiatriques

RHA : Résumé Hebdomadaire Anonyme, il s'agit d'une version anonyme du résumé hebdomadaire du patient

RHS : Résumé Hebdomadaire de Sortie, il s'agit d'une synthèse de tous les éléments du séjour hebdomadaire d'un patient

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation, il s'agit des établissements de santé dits « de rééducation »

UCD : Unité Commune de Dispensation, il s'agit du codage des médicaments en établissement de santé

Hospitalisation à Domicile (HAD)

Informations disponibles dans le PMSI

INFORMATIONS ADMINISTRATIVES				INF
N° ANO (identifiant anonyme unique du patient)				
Âge	Sexe	Code géographique du patient	Code FINESS de l'établissement	(M)
Mois entrée	Mois sortie	Mode entrée	Mode sortie	
Durée de séquence		Domicile Mutation Transfert depuis/vers SSR/PSY/MCO/HAD Décès au cours du séjour		
<p>Pour chaque sous-séquence réalisée par le patient en HAD, un résumé est émis qui combine l'ensemble des informations relatives à la sous-séquence.</p>				
RPSS	Résumé Par Sous-Séquence			
Le RPSS est anonymisé.				
RAPSS	Résumé Anonymisé Par Sous-Séquence			
Les informations contenues dans le RAPSS permettent de classer le séjour dans un GHPC.				
GHPC	Groupe Homogène de Prise en Charge			
En règle générale, à chaque GHPC correspond un numéro de GHT, chaque GHT étant associé à un tarif.				
GHT	Groupe Homogène de Tarifs			

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

FICHCOMP HAD

- **Molécules onéreuses de la liste en sus** : codes UCD ; dénomination du produit ; quantités ; prix d'achat dans le secteur public/ESPIC uniquement ; tarifs officiels dans le secteur privé (prix d'achat non communiqués par l'ATIH)
- ATU

ACE : Actes et Consultations Extérieures réalisés en établissement de santé ou dehors des hospitalisations

ATIH : Agence Technique d'Information sur l'Hospitalisation, il s'agit de l'agence qui gère le PMSI

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation pour les médicaments avant l'obtention de leur AMM (autorisation de mise sur le marché)

ESPIC : Établissements de Santé Privés d'Intérêt Collectif

FICHCOMP : il s'agit d'un fichier complémentaire qui doit être rempli par les établissements de santé pour tout séjour et qui apporte des informations additionnelles sur le séjour

FINESS : il s'agit de l'immatriculation des établissements et entités juridiques porteurs d'une autorisation ou d'un agrément

GHPC : Groupe Homogène de Prise en Charge, il s'agit d'une description médicale des séjours des patients

GHT : Groupe Homogène de Tarifs

HAD : Hospitalisation À Domicile

IK : Indice de Karnofsky, il s'agit d'un indicateur synthétique de suivi de l'état de santé global du patient au fil du temps, qui combine les besoins en soins médicaux et d'aide ou assistance (déplacements et toilette, par exemple).

Présentation des bases du SNDS
Le PMSI

Bases de données nationales pseudonymisées (pas de retour possible au dossier)

INFORMATIONS MEDICALES			
MPP (Mode de Prise en charge Principale)	MPA (Mode de Prise en charge Associé)	IK (Indice Karnofsky)	
Actes CCAM	Diagnostics (DP, DCMPP, DA, DCMPA) CIM10	AVQ (score)	MPD (Modes de Prise en charge Documentaires)

es à la sous-séquence.

autre RPSS | autre RPSS | autre RPSS

- ☑
- ☑
- ☑

LE N°ANO EST UN IDENTIFIANT UNIQUE PAR PATIENT QUI PERMET LE CHAINAGE ENTRE LES BASES

MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique, il s'agit des établissements de santé dits « de court séjour »

MPA : Mode de Prise en charge Associé, il s'agit du 2^{ème} mode de prise en charge ayant consommé des ressources (il vient juste après le MPP)

MPD : Modes de Prise en charge Documentaires, il s'agit des modes de prise en charge non enregistrés comme MPP ou MPA

MPP : Mode de Prise en charge Principal, il s'agit du mode de prise en charge ayant suscité la consommation la plus importante de ressources

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PSY : il s'agit des établissements de santé psychiatriques

RAPSS : Résumé Anonyme Par Sous-Séquence, il s'agit d'une version anonyme du résumé par sous-séquence du patient

RPSS : Résumé Par Sous-Séquence, il s'agit d'une synthèse de tous les éléments du séjour hebdomadaire d'un patient

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation, il s'agit des établissements de santé dits « de rééducation »

UCD : Unité Commune de Dispensation, il s'agit du codage des médicaments en établissement de santé



Le SNIIRAM

Le Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) est une base de données médico-administratives gérée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), qui recueille l'ensemble des prestations de remboursement de l'Assurance Maladie exécutées en ville, le **Datamart Consommation Inter Régimes (DCIR) ainsi que les données d'hospitalisation par chaînage avec le **PMSI**.**

Origine du SNIIRAM

Le SNIIRAM a été créé par la loi de financement de la sécurité sociale publiée en décembre 1998 (article L.161-28-1 du code de la sécurité sociale) pour suivre et analyser les dépenses, pour contribuer à une meilleure gestion de l'Assurance Maladie (qualité et rapidité des remboursements) et des politiques de santé, pour améliorer la qualité des soins et pour transmettre aux prestataires de soins les informations pertinentes relatives à leur activité, à leurs recettes et, s'il y a lieu, à leurs prescriptions.

Il recueille l'ensemble des données issues des **feuilles de soins** (sous format papier ou électronique via la carte vitale) pour les différents régimes d'assurance maladie.

Les différents régimes d'assurance maladie

- Le régime général (RG) (4 / 5 personnes - 75 % des dépenses de santé)
- Le régime social indépendant (RSI)
- Le régime agricole (MSA)
- Les sections locales mutualistes (SLM) (Mutuelle des Affaires Étrangères...)

Le SNIIRAM est composé du DCIR (soins exécutés en ville) et du PMSI (soins exécutés en établissement de santé). Par abus de langage, on retrouve souvent le terme SNIIRAM pour désigner le DCIR.



Disponibilité des données

- Les données du DCIR sont mises à disposition mensuellement par la CNAM au sein du SNIIRAM.
- Les données du PMSI de l'année N sont mises à disposition dans le SNIIRAM en **septembre de l'année N +1**.
- Les données du SNIIRAM sont utilisables **depuis 2006**.
- Une formation dédiée au SNIIRAM et dispensée par la CNAM est obligatoire pour avoir accès aux données.

Chronologie de mise à disposition des données dans le SNIIRAM

- 1998** Loi relative à la **création du SNIIRAM**
- 2001** Avis CNIL sur le SNIIRAM
- 2002** Arrêté relatif à la mise en œuvre du SNIIRAM
- 2003** **Entrepôt national de données (régime général)**
- 2005** **Constitution de l'échantillon EGB au 1 / 97^{ème}**
- 2007** **1er chaînage PMSI (données 2006)**
Entrepôt tous régimes
- 2009** Date de décès
Médicaments hors GHS
Consultations externes
- 2010** Industrialisation chaînage PMSI
Dates exactes séjours
- 2011** **EGB inter-régimes**
Ajout du PMSI dans l'EGB
- 2012** Dictionnaire des données
<http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/wiki-sniiram/index.php/Accueil> - Dictionnaire de donn%C3%A9es SNIIRAM)
NIR anonyme du bénéficiaire
- 2013** **EGB simplifié**
- 2015** Ajout des SLM dans EGB
Intégration des non consommateurs
- 2017** **Intégration du SNIIRAM-PMSI dans le SNDS**
Ouverture de l'accès au SNIIRAM au secteur privé, mise à disposition pour les bureaux d'étude (1^{er} avr.)
Intégration des causes de décès (CépiDc) dans le SNDS (27 nov.)

Données disponibles dans le SNIIRAM

Données contenues dans le SNIIRAM après chaînage avec le PMSI et le CépiDc

Bases de données nationales pseudonymisées (pas de retour possible aux dossiers médicaux)

PMSI (cf. p.22)	SNIIRAM
SOINS EN ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ	INFORMATIONS ADMINISTRATIVES
N° ANO	<p>SUR LE PATIENT</p> <p>N° ANO (identifiant anonyme unique du patient)</p> <p>Âge</p> <p>Sexe</p> <p>Commune et département de résidence</p> <p>CMUc et ACS</p> <p>Date de décès</p> <p>SUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ</p> <p>Spécialité et catégorie du prescripteur et de l'exécutant</p> <p>Lieu d'exécution (cabinet de ville, clinique, établissement de santé, centre de santé)</p> <p>Statut conventionnel (libéral) et statut juridique (établissement)</p> <p>Département et commune d'implantation du cabinet et de la pharmacie</p> <p>N° d'identification crypté du professionnel</p>

LE N° ANO EST UN IDENTIFIANT UNIQUE PAR PATIENT QUI PERMET LE CHAÎNAGE ENTRE LES BASES

ACE : Actes et Consultations Externes réalisés en établissement de santé ou dehors des hospitalisations

ACS : Aide à la Complémentaire Santé

CépiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès

ALD : Affection de Longue Durée

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux, il s'agit de la classification française des interventions réalisées par les médecins (plus de 7 000 codes)

CIM10 : Classification Internationale des Maladies, 10^e édition, il s'agit de la classification utilisée pour le codage des diagnostics (environ 40 000 codes)

	CÉPIDC (cf. p.36)
INFORMATIONS MÉDICALES	DATE DE DÉCÈS ET CAUSE DE DÉCÈS
	N° ANO
CONSOMMATIONS DE SOINS DE VILLE	
Toutes les prestations remboursées avec le codage détaillé	
- Actes médicaux (CCAM, NGAP)	
- Biologie (NABM)	
- Dispositifs médicaux (LPP)	
- Médicaments (CIP)	
- Transports sanitaires	
Avec pour chaque prestation	
- Le codage détaillé : quantité par code	
- Le montant présenté au remboursement, la base de remboursement, le montant remboursé	
- La date de soin et la date de remboursement	
Les diagnostics de l’Affection de Longue Durée (ALD), de la maladie professionnelle, de l’arrêt de travail (si supérieur à 6 mois) en CIM10	
La date de l’ALD	
Le montant des indemnités journalières	
CONSOMMATIONS DE SOINS EN ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ	
Les séjours facturés directement à l’Assurance Maladie (cliniques privées)	
Les Actes et Consultations Externes (ACE) de certains établissements publics	

CIP : Code Identifiant de Présentation, il s’agit du codage des médicaments en officine de ville

CMUc : Couverture Maladie Universelle complémentaire

LPP : Liste des Produits et Prestations, il s’agit du codage des Dispositifs Médicaux

NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale

NGAP : Nomenclature Générale des Actes Professionnels

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d’Information

SNIIRAM : Système National d’Information Inter Régimes de l’Assurance Maladie

L'EGB, un échantillon du SNIIRAM

L'EGB (Échantillon Généraliste des Bénéficiaires) est un échantillon permanent, représentatif et anonyme de la population des assurés de l'Assurance Maladie (SNIIRAM).

Origine et caractéristiques de l'EGB

- Il s'agit d'un échantillon au 1 / 97^{ème} de bénéficiaires consommateurs ou non (environ 660 000 bénéficiaires en 2017).
- Tous les bénéficiaires sont suivis jusqu'à leur mort, qu'ils restent au sein du même régime ou qu'ils en changent.
- De nouveaux bénéficiaires sont ajoutés chaque trimestre : nouveau-nés, nouveaux affiliés à un régime.

Pour chaque bénéficiaire inclus dans l'EGB, l'ensemble des données contenues dans le SNIIRAM est reporté (sauf PMSI SSR / PSY). L'EGB regroupe sur une seule ligne toutes les données d'une prestation, afin d'en faciliter la lecture et le traitement.



Disponibilité des données

- La constitution de l'EGB a été fixée par arrêté ministériel du 20 juin 2005.
- A terme, les données seront disponibles sur une durée de 20 ans.
- Disponibilité des données
 - Depuis 2003 : RG
 - Depuis 2006 : PMSI
 - Depuis 2011 : MSA et RSI
 - Depuis 2015 : 10 SLM
- Mises à jour
 - Mensuelles pour les données de consommation (hors PMSI)
 - Trimestrielles pour les données des bénéficiaires
 - En septembre de l'année N+1 pour les données PMSI de l'année N

Avantages

- ✓ Accès simplifié, donc plus rapide, et direct par rapport au SNIIRAM
- ✓ Caractérisation de la population des bénéficiaires qui ne consomment pas
- ✓ Historisation des données sur 20 ans permettant de réaliser des études longitudinales avec un chaînage des patients
- ✓ Utilisable pour les événements de santé fréquents en population générale

Limites

- ✗ Non pertinent pour étudier des événements de santé rares, ou les données des établissements SSR / PSY
- ✗ Appariement avec d'autres bases de données possible mais risque de ne pas retrouver tous les patients
- ✗ Non représentatif aux échelles infra nationales (région, département)
- ✗ Non représentatif de la prise en charge des pathologies

Le CépiDc

Le CépiDc, géré par l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) est une base qui recense les causes médicales de décès.

Origine et enjeux

Depuis 1968, le **CépiDc (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès)** de l'Inserm est chargé d'élaborer annuellement les statistiques nationales des causes médicales de décès en France, d'en assurer la diffusion et de réaliser les études et recherches sur ces causes médicales de décès.

Le CépiDc est aussi centre collaborateur OMS pour la famille des Classifications Internationales des Maladies en langue Française (CIM) = centre de référence en langue française pour les classifications en santé de l'OMS. Il participe en particulier au processus de mise à jour de la CIM10.

L'ANALYSE DES CAUSES MÉDICALES DE DÉCÈS PERMET DE :

- Hiérarchiser les priorités de santé publique ;
- Mettre en évidence les facteurs de variation nationaux et internationaux ;
- Participer à l'alerte sanitaire.

Les sources de recueil de l'information

LE CERTIFICAT MÉDICAL DE DÉCÈS ÉTABLI PAR LE MÉDECIN :

- Date, lieu de décès ;
- Date, lieu de naissance ;
- Maladies ou affections morbides ayant directement provoqué le décès ;
- Autres états morbides, facteurs ou états physiologiques (grossesse) ayant contribué au décès ;
- Circonstances du décès ;
- Information sur la grossesse le cas échéant ;
- Activité professionnelle.

LE BULLETIN D'ÉTAT CIVIL DE DÉCÈS ÉTABLI PAR L'OFFICIER D'ÉTAT CIVIL DE LA MAIRIE :

- Renseignements d'état civil ;
- Caractéristiques socio-démographiques :
 - date et lieu de naissance ;
 - date et lieu de décès ;
 - commune et département de domicile ;
 - état matrimonial ;
 - catégorie socioprofessionnelle.



Disponibilité des données

- À ce jour, les données du CépiDc 2014 sont disponibles.
- **À terme, les données du CépiDc seront disponibles depuis 2006** (chargement progressif en 2018 des causes de décès de 2006 à 2013 et 2015).
- Il n'y aura ensuite pas de mise à jour annuelle ; **le chargement des causes médicales de décès dans le SNDS se fera au fil de l'eau**, après un certain délai lié au retraitement des données afin de les standardiser selon la CIM10 et de récupérer les données manquantes (par contact avec le médecin ayant établi le certificat).
- Environ 570 000 décès sont recensés chaque année.

Informations disponibles dans le CépiDc

INFORMATIONS ADMINISTRATIVES	INFORMATIONS MEDICALES
N° ANO	Causes médicales de décès codées en CIM 10 <i>(par ex. état grippal, accident de voiture, cancer du poumon, pancréatite aigüe...)</i>
Âge	
Sexe	
Lieu de domicile	
Date de décès	
Commune de décès	

Chronologie de mise à disposition du CépiDc

- 1968** Création de la statistique nationale des causes médicales de décès par le CépiDc en collaboration avec l'INSERM, selon la CIM8, à partir des certificats de décès papiers
- 1979** Abandon de la CIM8 au profit de la CIM9
- 1997** Certificat de décès adulte conforme aux recommandations de l'OMS
Création d'un certificat de décès néonatal (moins de 28 jours) avec informations complémentaires sur les circonstances du décès
- 2000** Abandon de la CIM9 au profit de la CIM10
Archivage électronique des certificats papiers
- 2006** Mise à disposition des données du CépiDc
- 2007** Mise en place des certificats électroniques
- 2011** Mise en place d'un logiciel international de codage automatique
- 2017** Ajout dans le SNDS des informations sur les causes médicales des décès survenus en 2014 (561 008 décès)
- 2018** Ajout progressif dans le SNDS des données concernant les décès des années 2006 à 2013 et 2015

EN PRATIQUE

Les dates et les causes de décès sont disponibles dans le SNDS depuis l'année 2006.



Les données médico-sociales

*Les données médico-sociales sont issues d'un système national d'information statistique, alimenté par les données des **Maisons Départementales des Personnes Handicapées (MDPH)** et interopérable avec les systèmes d'information des départements, ceux de la Caisse nationale d'allocations familiales et ceux de la Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA).*

Origine des données

La mise en place d'un système d'information commun aux MDPH contribuera à une efficacité accrue des organisations, une harmonisation des données et des processus, une interopérabilité avec les systèmes d'information des partenaires, une amélioration de l'orientation et de l'accompagnement des personnes handicapées, une meilleure connaissance des besoins des personnes en situation de handicap.

Ce système d'information facilitera en outre la mise en place de collectes de données anonymisées locales et nationales, en retraçant les moyens, l'activité et les résultats des MDPH.



Disponibilité des données

Les premières données en provenance de la CNSA arriveront à partir de 2020 au sein du SNDS.

Source : CNSA - Les conditions de mise en place et d'affectation des ressources de la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie JUILLET 2006 [Internet]. [cited 2018 Feb 23]. Available from : <http://www.cnsa.fr/documentation/rapportensa1.pdf>

CNSA - Les mimos de la CNSA- SI MDPH, le système d'information des MDPH (numéro 31 mai 2017 [Internet]. [cited 2018 Feb 23]. Available from : <http://www.cnsa.fr/documentation/meumo31-2017-bd.pdf>

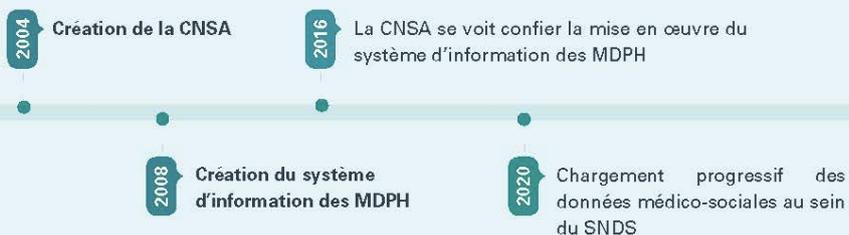
Décret n° 2008-833 du 22 août 2008 portant création du système national d'information prévu à l'article L. 247-2 du code de l'action sociale et des familles et organisant la transmission des données destinées à l'alimenter

Données collectées dans les bases médico-sociales

INFORMATIONS ADMINISTRATIVES	INFORMATIONS MÉDICALES
Date d'ouverture du dossier	Nature du diagnostic médical
Motif d'ouverture du dossier	Origine et nature des déficiences
Date de fermeture du dossier	Limitations d'activité
Département d'origine	
Département destinataire	

INFORMATIONS SOCIODÉMOGRAPHIQUES	PRISE EN CHARGE
Année et mois de naissance	Équipe pluridisciplinaire
Sexe	Besoins de compensation
Situation familiale	Résultats d'évaluation
Niveau de formation	Plan personnalisé
Situation professionnelle	Date d'examen
	Durée de mise en œuvre
	Suivi des décisions

Chronologie



Les données des organismes d'Assurance Maladie complémentaire

De nombreuses données sont collectées par les organismes d'Assurance Maladie Complémentaire (AMC) et permettent de réaliser des études précises concernant les restes à charge pour les assurés.

Provenance des données

Les données des organismes d'Assurance Maladie complémentaire (AMC) sont les **données de remboursement complémentaire** par bénéficiaire.

Un **échantillon représentatif de ces données** sera transmis au SNDS par des organismes d'Assurance Maladie complémentaire et défini en concertation avec leurs représentants.

Données

Les données que l'échantillon contiendrait seront relatives aux soins de ville et aux séjours hospitaliers :

- Soins de ville : pharmacie, consultations des professionnels de santé, examens biologiques, date de grossesse ;
- Les informations relatives aux séjours à l'hôpital, y compris l'accueil aux urgences.

À ce jour, aucune information n'est disponible sur le contenu exact des données qui seront reportées dans le SNDS.



Disponibilité des données

Les premières données sont prévues à partir de 2020 au sein du SNDS.

Présentation des bases du SNDS
Les données des organismes d'Assurance Maladie complémentaire

3

Présentation des bases en Open Data issues du SNDS

Médicaments

Medic'AM
Open Medic
Open PHMEV
Retroced'Am
Médicaments en sus

Dispositifs médicaux

Dispositifs médicaux en sus

CMU-C

Bénéficiaires de la CMU-C

Données hospitalières

Scan Santé

Actes de biologie médicale

Biol'AM
Open Bio

Causes médicales de décès

Données détaillées agrégées
Indicateurs agrégés de mortalité

DAMIR

Open DAMIR

ALD

Prévalence et incidence des affections de longue durée en 2016

Professionnels de santé libéraux

Démographie
Activité et prescriptions
Honoraires
Patientèle

Point sur l'Open Data

L'Open Data désigne des données auxquelles tout citoyen peut accéder, que tout citoyen peut utiliser ou partager. Les critères essentiels de l'Open Data sont la disponibilité, la réutilisation, la distribution, et la participation universelle.

Contexte

La Mission Etalab, qui fait partie de la Direction Interministérielle du Numérique et du Système d'Information et de Communication de l'État (DINSIC), a été créée en 2011 pour coordonner la politique d'ouverture et de partage des données publiques, ou **Open Data**.

Objectif

La mise à disposition des données de santé constitue une mission de service public relevant de l'État.

La loi de modernisation de notre système de santé de 2016 encourage la mise à disposition des données de santé afin de :

- mieux comprendre les pathologies ;
- déterminer les habitudes de consommation des médicaments ;
- orienter les axes de recherche dans le cadre des politiques de santé publique ;
- mieux gérer les dépenses de santé publique.

L'Open Data en pratique

- Une cartographie des données publiques disponibles dans le domaine de la santé a été publiée par la mission Etalab en 2014, avec **environ 260 bases ou jeux de données** qui ont été recensés. Depuis, de nouvelles bases ont été créées.
- Les données accessibles en Open Data sont des **données agrégées** (et non individuelles) ne présentant aucun risque réidentification des personnes (même indirecte). Toutes sont accessibles depuis internet et exportables sous différents formats.

Avantages

- ✓ Tout le monde peut accéder à ces informations
- ✓ Les données agrégées disponibles en Open Data permettent un accès immédiat à l'information
- ✓ Les données en Open Data ne sont pas soumises à la réglementation décrite précédemment, en particulier pour les finalités interdites

Limites

- ✗ Une connaissance du système de santé, de facturation et de remboursement des soins est cependant nécessaire à leur interprétation
- ✗ Une connaissance des langages de requête est nécessaire pour interroger les données
- ✗ L'Open Data étant constitué de données agrégées, il n'est pas possible d'effectuer un chaînage des patients

Médicaments

Médicaments délivrés en ville

MEDIC'AM

Quantités et montants de remboursement

OPEN MEDIC

Quantités, montants de remboursement, consommateurs et prescripteurs

OPEN PHMEV

Quantités, montants de remboursement, consommateurs et prescripteurs limités aux médicaments prescrits en établissements de santé publics / ESPIC

Médicaments délivrés en rétrocession

RETROCED'AM

Quantités, montant de remboursement et marges de rétrocession

Médicaments délivrés en sus du GHS

MÉDICAMENTS EN SUS

Quantités et montants facturés

Présentation des bases en Open Data issues du SNDS

Médicaments

Medic'AM

Données mensuelles et annuelles extraites du **SNIIRAM** depuis 2001 sur les **médicaments délivrés en officine de ville** et remboursés par l'Assurance Maladie en France, présentées par code CIP13

Variables disponibles (pour chaque ligne) : Code CIP, description du médicament, base de remboursement, montant remboursé et nombre d'unités remboursées

STRUCTURE

1 ligne = 1 code CIP

NIVEAU DE DÉCLINAISON DES DONNÉES

- National

MISE À JOUR

- Semestrielle
- Q3 année N pour janvier-juin année N
- Q1 année N+1 pour juillet-décembre année N



FICHIER EXCEL À TÉLÉCHARGER

<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-mensuel-2018.php>

Open Medic

Données annuelles extraites du **SNIIRAM** depuis 2014 sur les **médicaments délivrés en officine de ville** et remboursés par l'Assurance Maladie en France, présentées selon la classification ATC (anatomical therapeutic chemical classification system) et contenant des données sur les patients et les prescripteurs (informations complémentaires à Medic'AM)

Variables disponibles (pour chaque ligne) : Code CIP, description du médicament, base de remboursement, montant remboursé et nombre d'unités remboursées, âge, sexe, catégorie du prescripteur

STRUCTURE

1 ligne = 1 code CIP

Pour : une tranche d'âge, un sexe, une région et une spécialité de prescripteur donnés

NIVEAU DE DÉCLINAISON DES DONNÉES

- National
- Régional

MISE À JOUR

- Annuelle
- Q1 année N+1



FICHIER EXCEL À TÉLÉCHARGER

<https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/>

Open Medic contient les données de Medic'AM ainsi que des données sur les patients (âge, sexe) et les prescripteurs (catégorie).

Les données de Medic'AM sont déclinées au niveau mensuel et annuel tandis que celles d'Open Medic ne le sont qu'au niveau annuel.

Présentation des bases en Open Data issues du SNDS

Médicaments

Open PHMEV

Données annuelles extraites du **SNIRAM** sur les **médicaments prescrits par les établissements publics et privés d'intérêt collectif (ESPIC)** qui sont remboursés et **délivrés en officine de ville** depuis 2014, classés selon leur code ATC, les bénéficiaires étant caractérisés par classe d'âge et sexe.

Variables disponibles (pour chaque ligne) : Code CIP, description du médicament, base de remboursement, montant remboursé et nombre d'unités remboursées, âge, sexe.

STRUCTURE

1 ligne = 1 code CIP

Pour : une tranche d'âge, un sexe, une région et une spécialité de prescripteur donnés

NIVEAU DE DÉCLINAISON DES DONNÉES

- National
- Régional
- Établissement de santé

MISE À JOUR

- Annuelle
- Q1 année N+1



FICHER EXCEL À TÉLÉCHARGER

<https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/open-phmev-bases-sur-les-prescriptions-hospitalieres-de-medicaments-delivrees-en-ville>

Retroced'AM

Données mensuelles et annuelles extraites du **SNIRAM** sur les **médicaments rétrocédés par les pharmacies hospitalières** et remboursés par l'Assurance Maladie en France, présentées par code UCD depuis 2010.

Variables disponibles (pour chaque ligne) : Code UCD, description du médicament, base de remboursement, montant remboursé et nombre d'unités remboursées, marge de rétrocession

STRUCTURE

1 ligne = 1 code UCD

NIVEAU DE DÉCLINAISON DES DONNÉES

- National
- Régional
- Établissement de santé

MISE À JOUR

- Annuelle
- Q1 année N+1



FICHER EXCEL À TÉLÉCHARGER

<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/retroced-am.php>

Médicaments en sus

Données annuelles extraites du **PMSI** sur les **médicaments facturés en sus des GHS** par les établissements de santé à l'Assurance Maladie en France, présentées par code UCD depuis 2011

Variables disponibles (pour chaque ligne) : Code UCD, description du médicament, montants facturés et nombre d'unités facturées

STRUCTURE

1 ligne = 1 code UCD

Pour : un champ (MCO, HAD, SSR) et un secteur (public / ESPIC, privé) donnés

NIVEAU DE DÉCLINAISON DES DONNÉES

- National

MISE À JOUR

- Annuelle
- Q2 année N+1



FICHER EXCEL À TÉLÉCHARGER

<http://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-me-sus>

47

Données hospitalières

Créée en 2015, Scan Santé est une plateforme de restitution des **données des établissements de santé** : activité, finances, pertinence, performance et ressources humaines. Réalisée par l'ATIH, elle met à disposition des acteurs du système de santé des données et **indicateurs** nécessaires à la connaissance et à la gestion du secteur hospitalier (public et privé).

Informations en accès libre (Open Data) : Données de synthèse telles que des statistiques médicales par groupe (GHM...), diagnostic, acte, la consommation des médicaments et DM en sus, les indicateurs de performance des établissements de santé Hospi-Diag (parts de marché, niveaux de sévérité, activités d'enseignement, de publications...), le case-mix par établissement (distribution des GHM), les taux de recours (nombre de séjours pour 1000 habitants par type d'activité), la cartographie de l'activité des établissements...

Informations en accès avec identifiant (pour les organismes publics) : restitutions complémentaires contribuant à l'analyse et au pilotage de la performance médico-économique des établissements et de l'organisation de l'offre de soins.

NIVEAU DE DÉCLINAISON DES DONNÉES

Différent selon le type de données (il peut être national, régional et / ou par établissement)

MISE À JOUR

Au fil de l'eau mais avec une transmission aléatoire selon les établissements



INFORMATION DISPONIBLE ET FICHIER EXCEL À TÉLÉCHARGER

<http://www.scansante.fr>

Des référentiels, classifications et nomenclatures sont également disponibles en Open Data, notamment :

ÉCHELLE NATIONALE DE COÛTS MCO, HAD, SSR POUR LES SECTEURS PUBLIC / ESPIC ET PRIVÉ

<https://www.atih.sante.fr/information-sur-les-coouts/referentiels-de-coouts>

CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES MALADIES CIM10

<https://www.atih.sante.fr/nomenclatures-de-recueil-de-linformation/cim>

AIDE AU CODAGE CIM10

<https://www.atih.sante.fr/les-conseils-de-codages-cim-10>

CLASSIFICATION COMMUNE DES ACTES MÉDICAUX CCAM

<https://www.atih.sante.fr/nomenclatures-de-recueil-de-linformation/ccam>

CATALOGUE SPÉCIFIQUE DES ACTES DE RÉÉDUCATION ET RÉADAPTATION CSARR

<https://www.atih.sante.fr/nomenclatures-de-recueil-de-linformation/esarr>

GROUPES HOMOGENES DE MALADES GHM

<https://www.atih.sante.fr/regroupements-des-ghm-en-v2018>

MÉDICAMENTS EN SUS

<https://www.atih.sante.fr/unites-communes-de-dispensation-prises-en-charge-en-sus>

DISPOSITIFS MÉDICAUX EN SUS

<https://www.atih.sante.fr/liste-en-sus-mco-et-had>

Deux nouvelles bases devraient prochainement être disponibles (d'ici fin 2018) : Open CCAM permettant de réaliser des requêtes par acte au niveau des établissements et Open GHM permettant de réaliser des requêtes par GHM avec des notions de diagnostics au niveau des établissements.

Dépenses d'Assurance Maladie Inter-Régimes (DAMIR)

Open DAMIR

Données mensuelles extraites du **SNIRAM** sur l'ensemble des remboursements (y compris les prestations hospitalières facturées directement à l'Assurance Maladie) effectués depuis 2009 par tous les régimes d'Assurance Maladie en France

Variables disponibles (non exhaustives) : catégorie de prestation (consultation, médicament délivré en officine, séjours hospitaliers...), dénombrement, montant remboursé, base de remboursement, tranche d'âge, sexe, région de résidence du bénéficiaire, catégorie de l'exécutant, année de soins, mois de soins, Top Bénéficiaire CMU-C, catégorie du prescripteur...

STRUCTURE	NIVEAU DE DÉCLINAISON DES DONNÉES	MISE À JOUR
1 ligne = une Nature de prestation (variable PRS_NAT)	<ul style="list-style-type: none">NationalZones géographiques	<ul style="list-style-type: none">AnnuelleQ2 année N+1



FICHIER EXCEL À TÉLÉCHARGER

<https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/open-damir-base-complete-sur-les-depenses-d-assurance-maladie-inter-regimes>

Dispositifs médicaux

Dispositifs médicaux en sus

Données annuelles extraites du **PMSI** sur les **dispositifs médicaux** facturés en sus des GHM par les établissements de santé MCO à l'Assurance Maladie en France, présentées par code LPP depuis 2011

Variables disponibles (pour chaque ligne) : code LPP, description du dispositif médical, base de remboursement, montant remboursé et nombre d'unités remboursées

STRUCTURE	NIVEAU DE DÉCLINAISON DES DONNÉES	MISE À JOUR
1 ligne = 1 code LPP Pour : un secteur (public / ESPIC, privé) donné	<ul style="list-style-type: none">National	<ul style="list-style-type: none">AnnuelleQ2 année N+1



INFORMATION DISPONIBLE ET FICHIER EXCEL À TÉLÉCHARGER

<http://www.seansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus>

Actes de biologie médicale

Biol'AM

Données annuelles extraites du **SNIRAM** de remboursement par le régime général des **actes de biologie médicale** inscrits sur la NABM depuis 2000

Variables disponibles : Code acte NABM, dénombrement, base de remboursement, montant remboursé

STRUCTURE

1 ligne = 1 code NABM

NIVEAU DE DÉCLINAISON DES DONNÉES

- National

MISE À JOUR

- Annuelle
- Q2 année N+1



FICHIER EXCEL À TÉLÉCHARGER

<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/actes-de-biologie-medicale/biolam/biolam-2013-2015.php>

Open Bio

Données annuelles extraites du **SNIRAM** sur l'ensemble des remboursements d'actes de biologie médicale effectués depuis 2014 par tous les régimes d'Assurance Maladie en France et contenant des données sur les patients et les prescripteurs (informations complémentaires à Biol'AM)

Variables disponibles : Code acte NABM, dénombrement, montant remboursé, base de remboursement, tranche d'âge, sexe, région de résidence du bénéficiaire, catégorie du prescripteur

STRUCTURE

1 ligne = 1 code NABM

Pour : une tranche d'âge, un sexe, une région et une spécialité de prescripteur donnés

NIVEAU DE DÉCLINAISON DES DONNÉES

- National et région

MISE À JOUR

- Annuelle
- Q2 année N+1



FICHIER EXCEL À TÉLÉCHARGER

<https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/open-bio-base-complete-sur-les-depenses-de-biologie-medicale-interregimes>

Open Bio contient les données de Biol'AM ainsi que des données sur les patients (âge, sexe) et les prescripteurs (catégorie).

Affections de Longue Durée (ALD)

Prévalence et incidence des affections de longue durée (ALD) en 2016 :

Données annuelles extraites du **SNIRAM** sur les patients du régime général de l'Assurance Maladie bénéficiant d'une **prise en charge pour ALD** et leurs pathologies depuis 2013 (avant 2013, les informations ne sont pas complètes)

Variables disponibles : Code ALD, libellé ALD, âge, sexe (incidence), taux de décès (prévalence), code CIM10 et ancienneté de l'ALD (prévalence), localisation et code CIM10 des ALD tumeurs (incidence)

STRUCTURE

1 ligne = 1 code ALD

NIVEAU DE DÉCLINAISON DES DONNÉES

- National
- Régional
- Départemental

MISE À JOUR

- Annuelle
- Q4 année N+1



FICHIERS EXCEL À TÉLÉCHARGER

<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2016.php>

<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/incidence/incidence-des-ald-en-2016.php>

Couverture Maladie Universelle Complémentaire (CMU-C)

Bénéficiaires de la CMU-C

Données annuelles extraites du **SNIRAM** qui dénombrent les **bénéficiaires de la CMU complémentaire** affiliés au régime général de l'Assurance Maladie depuis 2017

Variables disponibles : Dénombrement des bénéficiaires

NIVEAU DE DÉCLINAISON DES DONNÉES

- National
- Départemental

MISE À JOUR

- Annuelle
- Q4 année N+1



FICHIER EXCEL À TÉLÉCHARGER

<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/couverture-maladie-universelle-cmu-c.php>



Causes médicales de décès

Le **CépiDc**, réalisé par l'INSERM, met à disposition des acteurs du système de santé des données de la **statistique des causes médicales de décès** en France.

Données détaillées agrégées

■ Informations relatives aux effectifs et taux de décès par zone géographique de 1979 à 2015

⚡ Variables disponibles : Cause de décès, sexe et tranches d'âge décennales, effectif et taux bruts

NIVEAU DE DÉCLINAISON DES DONNÉES

- National
- Régional
- Départemental

MISE À JOUR

- Annuelle
- Année N+3



INFORMATION DISPONIBLE ET FICHIER EXCEL À TÉLÉCHARGER

<http://www.cepidc.insem.fr/insem/html/index2.htm>

Indicateurs agrégés de mortalité

■ Données de synthèse sur une période de 3 années regroupées (liste abrégée) des taux de mortalité standardisés par âge, disparités géographiques, part des décès, surmortalité masculine

⚡ Variables disponibles : Effectifs et taux standardisés par âge, part des décès / décès toutes causes, surmortalité masculine, sexe

NIVEAU DE DÉCLINAISON DES DONNÉES

- National
- Régional
- Départemental

MISE À JOUR

- Annuelle
- Année N+3



INFORMATION DISPONIBLE ET FICHIER EXCEL À TÉLÉCHARGER

<http://www.cepidc.insem.fr/insem/html/index2.htm>

Professionnels de santé libéraux

Démographie

■ Données statistiques sur la démographie des professionnels de santé libéraux en 2016 issues du **SNIRAM**

⚡ Variables disponibles : Effectifs et densité

NIVEAU DE DÉCLINAISON DES DONNÉES

National, régional et départemental



FICHIER EXCEL À TÉLÉCHARGER

<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/professionnels-de-sante-liberaux/demographie/effectifs-et-densite.php>

Activité et prescriptions

■ Données statistiques sur l'activité et les prescriptions des professionnels de santé libéraux en 2016 issues du **SNIRAM**

⚡ Variables disponibles : Effectifs de médecins, nombre de consultations et d'actes

NIVEAU DE DÉCLINAISON DES DONNÉES

National, régional et départemental



FICHIER EXCEL À TÉLÉCHARGER

<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/professionnels-de-sante-liberaux/activite-et-prescriptions/activite-des-medecins.php>

Honoraires

■ Données statistiques sur les honoraires des professionnels de santé libéraux en 2016 issues du **SNIRAM**

⚡ Variables disponibles : Honoraires totaux et honoraires moyens par professionnel de santé

NIVEAU DE DÉCLINAISON DES DONNÉES

National, régional et départemental



FICHIER EXCEL À TÉLÉCHARGER

<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/professionnels-de-sante-liberaux/honoraires/honoraires-totaux-et-moyens.php>

Patientèle

■ Données statistiques sur la patientèle des professionnels de santé libéraux en 2015 issues du **SNIRAM**

⚡ Variables disponibles : Patientèle par médecin, honoraires et actes par patient et par médecin

NIVEAU DE DÉCLINAISON DES DONNÉES

National et départemental



FICHIER EXCEL À TÉLÉCHARGER

<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/professionnels-de-sante-liberaux/patientele/patientele-des-medecins.php>



4

—
Quelques exemples non
exhaustifs d'études
réalisées à partir du SNDS

Méthodologie et techniques



de Léotoing L, Barbier F, Dinh A, Breilh D, Chaize G, Vainchtock A, Levy-Bachelot L, Bensoussan C, Dramard S, Fernandes J.

French hospital discharge database (PMSI) and bacterial resistance : Is coding adapted to hospital epidemiology?

Med Mal Infect. 2018 Oct;48(7):465-473.

<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.03.007>

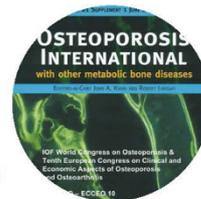
Épidémiologie

Belhassen M, Confavreux CB, Cortet B, Lamezec L, Ginoux M, Van Ganse E.

Anti-osteoporotic treatments in France : initiation, persistence and switches over 6 years of follow-up.

Osteoporos Int J. 2017 Mar;28(3):853-62.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27766368>



Barbut F, Bouée S, Longepierre L, Goldberg M, Bensoussan C, Levy-Bachelot L.

Excess mortality between 2007 and 2014 among patients with Clostridium difficile infection : a French health insurance database analysis.

J Hosp Infect. 2018 Jan;98(1):21-8.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28712548>

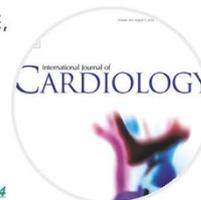


Blin P, Philippe F, Bouée S, Laurendeau C, Torretton E, Gourmelin J, Leproust S, Levy-Bachelot L, Steg PG.

Outcomes following acute hospitalised myocardial infarction in France : An insurance claims database analysis.

Int J Cardiol. 2016 Sep 15;219:387-93.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27372604>



Médico-économie et parcours de soins



Charbonnel B, Simon D, Dallongeville J, Bureau I, Dejager S, Levy-Bachelot L, Gourmelen J, Detournay B.

Direct Medical Costs of Type 2 Diabetes in France : An Insurance Claims Database Analysis.

Pharmacoeconomics - Open. 2017 Aug 7;1-11.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s41669-017-0050-3>



Chouaid C, Loirat D, Clay E, Millier A, Godard C, Fannan A, Lévy-Bachelot L, Angevin E.

Cost analysis of adverse events associated with non-small cell lung cancer management in France.

Clin Outcomes Res Clinicoecon Outcomes Res. 2017;9:443-9.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28794648>

Pharmaco-épidémiologie

Belhassen M, de Pouvourville G, Laforest L, Brouard J, de Blic J, Fauroux B, Laigle V, Chanut-Vogel C, Lamezec L and Van Ganse E.

Effectiveness of Montelukast on asthma control in infants : methodology of a French claims data study.

BMC Pulm Med. 2015 May 2;15:51.

<https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-015-0047-6>

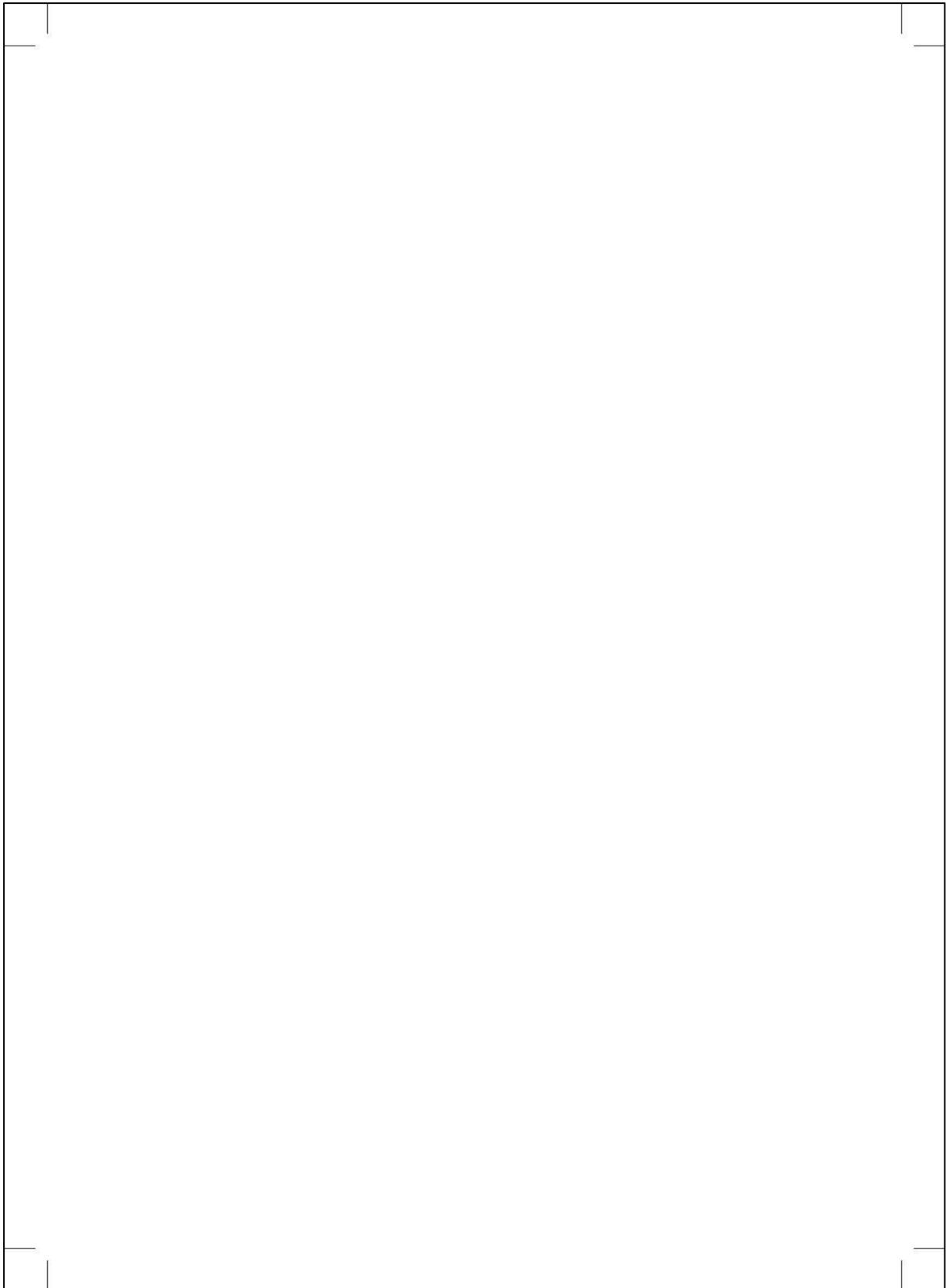


Utilisation en pratique courante de Nexplanon et des autres méthodes contraceptives en France. Une analyse des données de l'EGB.

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14280_NEXPLANON_PIS_RI_Avis2_CT14280.pdf



Notes



Département Health Economics & Outcomes Research

Département Accès au Marché

MSD France

BASES MEDICO ADMIN – Date d'impression (Septembre / 2018)

Brochure réalisée en collaboration avec HEVA

Septembre 2018



Protocole soumis à la CNIL la demande d'accès aux données du SNDS :

Étude Klaims

Product: MK-3475

Protocol/Amendment No.: xxx

VEAP ID NO: 7577

Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

FTHIS PROTOCOL AND ALL OF THE INFORMATION RELATING TO IT ARE CONFIDENTIAL AND PROPRIETARY PROPERTY OF MERCK SHARP & DOHME CORP., A SUBSIDIARY OF MERCK & CO., INC., WHITEHOUSE STATION, NJ, U.S.A.

SPONSOR:

MSD France
34 avenue Léonard de Vinci,
92418 COURBEVOIE Cédex,
France

TITLE:

Disease management and costs of care of metastatic patients treated with Keytruda® in France: an observational study from the French claims database (SNIIRAM)
The KlaimS study

INVESTIGATOR:

PELyon: Lyon Pharmacoepidemiology
Faculté d'odontologie
11 rue Guillaume Paradin
69 008 Lyon, France

INSTITUTIONAL REVIEW BOARD/ETHICS REVIEW COMMITTEE:

Pr Christos CHOUAID
Pneumologist
Specialist in Oncology and Public Health,
Centre hospitalier Intercommunal de CRETEIL,
Consultation de pneumologie,
40 avenue de Verdun,
94 000 Créteil, France

Pr Isabelle DURAND-ZALESKI
Epidemiologist, Health Economist
ECEVE, UMR 1123
URCEco Ile de France Hôpital de l'Hôtel Dieu
1 Place du parvis de Notre Dame
F 75004 Paris

Pr Nicolas MEYER
Dermatologist, Oncologist
CHU Larrey,
Dermatologie
24 Chemin de Pouvoirville
31059 Toulouse



Confidential

01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted Confidential – Limited Access

1

Product: MK-3475
 Protocol/Amendment No.: xxx
 VEAP ID NO: 7577
 Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

Summary of Changes

Protocol Section	Main Changes
Title	Disease management and costs of care of metastatic patients treated with Keytruda® in France: an observational study from the French claims database (SNIIRAM): The KlaimS study.
Objectives	Secondary objective: Describe geographical and type of establishments (public/private) disparities in term of proportion of patient using Keytruda® in each indication, length of use of Keytruda® and number of cycles of Keytruda®.
Definitions	<p>Length of use of treatment: "(date of last exposure - date of first exposure) + 1".</p> <p>Date of last exposure: will be defined for Keytruda as 3 weeks after the last dose. Except if patients received a next line of therapy (other treatment) before the end of the period covered by the last dose. In this situation, date of last exposure will be defined with the time to switch (the date of the 1st dose of the next line of treatment).</p> <p>Treatment discontinuation: "Patients with a next line of therapy or those who had died or whose without Keytruda® more than 60 days from the last administration date are considered discontinuing IO therapy."</p> <p>Resumption of Keytruda® will be defined as an administration of Keytruda® ≥ 60 days after the previous dose (considered as re-treatment or as a next line of Keytruda®).</p>
Study design	<p>Period of inclusion: between January 10th 2017 and December 31st 2020.</p> <p>Extraction period will run from 1st January 2010 to 31th December 2023.</p> <p>For each extraction, we will describe baseline characteristics of patients for all patients included. For analyses where follow-up is needed, we will conduct analyses only among patients with at least 6 months of follow-up.</p> <p>For this study in particular, despite death being available in the SNIIRAM database, it will not be evaluated as a study outcome.</p> <p>All patients using Keytruda® in indications that are not priced will be excluded because the SNIIRAM database allows to identify treatments reimbursed by the Health Insurance.</p> <p>For the main outcomes we will make a national description and a regional description.</p>
Variables	<p>Tumor types: All ICD-10 diagnoses codes (main, related, and associated diagnoses) for all hospitalizations starting with the letter C will be extracted in order to provide identification of all indications of Keytruda®.</p> <p>Mutational status :</p> <ul style="list-style-type: none"> - BRAF (melanoma): if patients received at least one prescription of Vemurafenib or Dabrafenib or Encorafenib. - ALK or ROS1 (lung): if patients received at least one prescription of Ceritinib or Alectinib or Brigatinib or Crizotinib or Orlatinib - EGFR (lung): if patients received at least one prescription of Afatinib or Erlotinib or Gefitinib or Osimertinib - BRAF V600 (lung): if patients received at least one prescription of Dabrafenib and Trametinib or Vemurafenib. <p>Stage IV or IIIB for lung cancer: patients with at least 3 cycles of chemotherapy without surgery for the same cancer or patients with ICD-10 code indicating presence of metastases (C77 - C79).</p> <p>Patient's profile: diseases added to describe better patient's profile: severe chronic nephropathy and nephrotic syndrome, mental illness, other cancer.</p> <p>Line of treatment of Keytruda® from the advanced stage: Maintenance of treatment will be considered as the same line, even if the treatment was used in combination before.</p> <p>Treatments for cancer: treatments missing have been added for melanoma et NSCLC.</p> <p>Status of patients at time of data cut-off (censored or not) has been added.</p> <p>Monotherapy and combination: treatment will be defined as associated with Keytruda® if it was injected the same day.</p> <p>Health care consumption: in order to describe health care consumption, the list of the 40 most common exams will be extracted and validated by scientific committee before data analyses.</p>
Statistical analyses	<p>Description of study population: Distribution of patients using Keytruda® off-label will be described, whereas, use of Keytruda will not be described for these patients.</p> <p>Health care consumption: All analyzes will be carried out from the perspective of health insurance and also in a global perspective. Cost of management of patient will be described during and after the use of Keytruda®.</p>
Limitations	The SNIIRAM database is a claims database; all dispensed and reimbursed drug prescriptions are registered. Limits associated to this database have been added (eg lack of medical data, self-medication, etc)



Product: MK-3475
 Protocol/Amendment No.: xxx
 VEAP ID NO: 7577
 Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

Table of Contents

SUMMARY OF CHANGES	2
TABLE OF CONTENTS	3
SPONSOR CONTACT INFORMATION	5
VENDOR CONTACT	5
LIST OF ABBREVIATIONS	6
LIST OF DEFINITIONS	8
1 BACKGROUND AND RATIONALE	12
1.1 BACKGROUND.....	12
1.1.1 KEYTRUDA®: THERAPEUTIC INDICATION.....	12
1.1.2 MELANOMA.....	13
1.1.3 NON-SMALL CELL LUNG CANCER.....	14
1.2 RATIONALE.....	15
2 OBJECTIVES AND HYPOTHESES	16
2.1 PRIMARY OBJECTIVE.....	16
2.2 SECONDARY OBJECTIVE.....	16
3 METHODOLOGY	17
3.1 SUMMARY OF STUDY DESIGN.....	17
3.2 STUDY POPULATION.....	20
3.3 INCLUSION CRITERIA.....	20
3.4 EXCLUSION CRITERIA.....	20
3.5 STRATIFICATION.....	20
4 VARIABLES AND EPIDEMIOLOGICAL MEASUREMENTS	21
4.1 OUTCOMES.....	21
4.1.1 PATIENT BASELINE CHARACTERISTICS.....	21
4.1.2 PATIENT’S MEDICAL DATA.....	22
4.1.3 OBJECTIVE 1: MANAGEMENT OF PATIENTS.....	27
4.1.4 OBJECTIVE 2: HEALTH CARE CONSUMPTION AND AVERAGE COSTS OF MANAGEMENT OF PATIENTS RECEIVING KEYTRUDA®.....	33
5 STUDY PROCEDURES	34
5.1 GENERAL INFORMED CONSENT.....	34
6 SAFETY REPORTING AND RELATED PROCEDURES	34
ADVERSE EVENT REPORTING LANGUAGE FOR NON-INTERVENTIONAL STUDY PROTOCOLS.....	34
7 STATISTICAL ANALYSIS PLAN	35
7.1 STATISTICAL METHODS.....	35
7.1.1 CHARACTERISTICS OF PATIENTS.....	35
7.1.2 OBJECTIVE 1: MANAGEMENT OF PATIENTS.....	36
7.1.3 OBJECTIVE 2: HEALTH CARE CONSUMPTION AND AVERAGE COST OF MANAGEMENT OF PATIENTS RECEIVING KEYTRUDA®.....	36
7.2 BIAS.....	37
7.2.1 <i>Methods to Minimize Bias</i>	37



01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted Confidential – Limited Access

Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

7.2.3	Limitations	38
7.3	SAMPLE SIZE AND POWER CALCULATIONS	38
8	ADMINISTRATIVE AND REGULATORY DETAILS	39
8.1	CONFIDENTIALITY	39
8.1.1	Confidentiality of Data	39
8.1.2	Confidentiality of Subject Records	39
8.1.3	Confidentiality of Investigator Information	39
8.2	COMPLIANCE WITH FINANCIAL DISCLOSURE REQUIREMENTS	40
8.3	COMPLIANCE WITH LAW, AUDIT AND DEBARMENT	41
8.6	DATA MANAGEMENT	43
9	PUBLICATIONS	44
10	REFERENCES.....	44
11	APPENDICES.....	45
11.1	SURGERY CODES FOR CANCER USED TO IDENTIFY STAGES IIIB UNRESECTABLE PATIENTS.....	45
11.1.1	SURGERY CODES FOR MELANOMA	45
11.1.2	SURGERY CODES FOR NSCLC	46
11.2	LIST OF CANCER TREATMENT AND CIP CODES	47
12	SIGNATURES	50



Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

Sponsor Contact Information

Laurie Levy-Bachelot
HEOR director
34 avenue Leonard de Vinci
92 400 Courbevoie,
France
+33 1 80 46 41 98

Emilie Casarotto
HEOR Associate Specialist
34 avenue Leonard de Vinci
92 400 Courbevoie,
France
+33 1 80 46 43 72

Vendor Contact

Manon Belhassen
Epidemiologist
Lyon Pharmacoepidemiology
Faculté d'odontologie
11 rue Guillaume Paradin
69 008 Lyon
France
+33 4 78 78 57 01



Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

List of Abbreviations

1L	First line of treatment
2L	Second line of treatment
3L+	Third line of treatment or more
AE	Adverse event
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
ATC code	Anatomical Therapeutic chemical classification
ATU	temporary use authorization
BRAF	V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
BRAF _i	V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 inhibitor
CCAM	“Classification commune des actes médicaux”
CIP code	unique national registration code of dispensed drugs “Code Identifiant de Présentation”
CMUc	Complementary universal healthcare coverage “Couverture Maladie Universelle Complémentaire”
CNAMTS	Claims system for salaried worker “Caisse nationale de l’Assurance Maladie des Travailleurs Salariés”
CNIL	the French data protection commission “Commission Nationale Informatique et Libertés”
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EMA	European Medical Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	European Union
FDA	Food and Drug Administration
GPRD	General Practice Research Database
HAD	home hospitalization
HAS	French Health Authorities “Haute Autorité de Santé”
ICD-10	the 10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
INDS	Institute of Health data “Institut National des Données de Santé”
IEC	Independent Ethics Committee
InVS	Institut de Veille Sanitaire
ISERP	Independent Safety Epidemiology Review Panel
LTD	long-term disease
MSA	Claims systems for farmers “Mutuelle Sociale Agricole”
NSCLC	non-small cell lung cancer
PASS	Post-Authorization Safety Surveillance
PD-1	programmed death receptor-1
PMSI	French DRG-based medical information system “Programme de médicalisation des Systèmes d’Information”
RR	Response Rate
RSI	Claims system for independent worker “Régime Social des Indépendants”



Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

SAP	Statistical Analysis Plan
SMUR	mobile emergency and intensive care services
SOP	Standard Operating Procedure
SNIIRAM	French national health care system claims database « Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie »
T2A	“Tarification à l’activité”
TKI	Tyrosine-kinase inhibitor
UCD code	“Unité Commune de Dispensation”
VSL	light health vehicle



Confidential

01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted Confidential – Limited Access

7

Product: MK-3475
 Protocol/Amendment No.: xxx
 VEAP ID NO: 7577
 Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

List of Definitions

Index date or date of first exposure	Date of initiation of Keytruda® (first dose)
Date of last exposure	Date of last exposure will be defined for Keytruda as 3 weeks after the last dose. Except if patients received a next line of therapy (other treatment) before the end of the period covered by the last dose. In this situation, date of last exposure will be defined with the time to switch (the date of the 1 st dose of the next line of treatment).
Length of use of treatment	Length of use of treatment: “(date of last exposure - date of first exposure) + 1 “.
Discontinuation of Keytruda®	“Patients with a next line of therapy or those who had died or whose without Keytruda® more than 60 days from the last administration date are considered discontinuing IO therapy.”
Line of Keytruda®	Line of treatment of Keytruda will be calculated using the number of others cancer treatments (listed in table 6) since the metastatic stage.
Line of cancer treatment	All cancer treatment listed in table 6 used since the metastatic stage will be considered to define lines of treatment.
Resumption of Keytruda® (Next line of Keytruda®)	Resumption of Keytruda® will be defined as an administration of Keytruda® \geq 60 days after the previous dose (considered as re-treatment or as a next line of Keytruda®).
Time between Keytruda® discontinuation and next treatment	Time between Keytruda® discontinuation and next treatment will be defined as the interval between the last dose of Keytruda® and the first dose of the next treatment.
Follow up	All patients will be followed until death or the end of analyses. For the first extraction the end of the analyses is planned on December 31, 2017.
ensorship	In order to describe the duration of treatment, all patients still using Keytruda at the end date of the analyses will be censored for the description of the duration of treatment.



Product: MK-3475
 Protocol/Amendment No.: xxx
 VEAP ID NO: 7577
 Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx
PROTOCOL SUMMARY

Title	<i>DISEASE MANAGEMENT AND COSTS OF CARE OF METASTATIC PATIENTS TREATED WITH KEYTRUDA® IN FRANCE an observational study from the French claims database (SNIIRAM)</i>
Vendor/Collaborator	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc PELyon (PharmacoEpidemiology Lyon)
Rationale	In France, Keytruda® is reimbursed for metastatic melanoma and non-small cell lung cancer. For those both indications, French Health Authorities requested to set up observational studies to better understand Keytruda® condition of use and to update the Health economic models. We anticipated such request for all future indications. In that context, in addition to the condition of use studies through cohorts, a database analysis will be carried out based on the SNIIRAM database to assess the consumption of care and the total cost of care associated to patients receiving Keytruda®.
Objectives	Describe the therapeutic management in metastatic patients initiating Keytruda® between January 10th 2017 and December 31st 2020 in France, according to the tumor type: real world treatment patterns (previous and next treatments), conditions of use (monotherapy or combination, number of cycles, duration of use). Estimate the health care consumption and the average cost of management of patients receiving Keytruda® in France, according to the tumor type. Costs included are treatments, medical consultations, medical exams (biological, radiological, etc.), hospitalizations for the administration of cancer treatment, sick leave and transport. Describe geographical and type of establishments (public/private) disparities in term of proportion of patient using Keytruda® in each indication, length of use of Keytruda® and number of cycles of Keytruda®.
Study Design	The study is an observational historical cohort through the French national health care system claims database « Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie » (SNIIRAM) with inclusion of patient initiating Keytruda® between January 10th 2017 (time of market access of Keytruda® in melanoma indication) and December 31st 2020 in France. The extraction period will run from 1st January 2010 to 31st December 2023.
Database	The SNIIRAM database is the national healthcare insurance system database with individual anonymous information of primary care and secondary care (data from PMSI, the French DRG-based medical information system), and it currently covers more than 90% of the French population. The SNIIRAM database contains the following data <ul style="list-style-type: none"> - General characteristics: gender, year of birth, month and year of death for those concerned, CMU-C status (people socioeconomically disadvantaged are 100% covered), residence area, long-term disease (LTD) status with ICD-10 diagnoses codes, start and end date of LTD. - All non-hospital reimbursed healthcare expenditures with date and code (but not the corresponding medical indication nor result): visits and medical procedures, lab tests, drugs, and medical devices. - Hospital discharge summaries: ICD-10 diagnoses codes (main, related,



Product: MK-3475
 Protocol/Amendment No.: xxx
 VEAP ID NO: 7577
 Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

	and associated diagnoses) for all hospitalizations with the date and duration of hospitalization, medical procedures, hospitalization department, and cost coding system.
Study Population	All patients recorded in the database and initiating Keytruda® between 10th January 2017 to 31st December 2020 will be included. The first indications are advanced melanoma and non-small cell lung cancer however other indications are expected: no restrictions are made on the ICD-10 pathology code or on stage of cancer.
Outcomes	<p>Socio-demographic data: sex, age at initiation of Keytruda®, affiliation of mutual complementary insurance systems and department and region of residence.</p> <p>Medical data: tumor type, mutational status (algorithm for identification using prior treatments), cancer stage, and also patients profile at the time of initiation of Keytruda®: score of comorbidities by the Charlson index and the variables to establish it and presence of other chronic diseases with their associated ICD-10 codes.</p> <p>Health care consumption: types and tariffs reimbursed by health insurance, including :</p> <ul style="list-style-type: none"> - treatments <p>In addition, in purpose to describe the use of Keytruda®, the followed variables will be also collected or calculated:</p> <ul style="list-style-type: none"> o discontinuation of Keytruda®, o resumption of Keytruda®, o time between discontinuation and resumption of Keytruda®, o line of treatment (algorithm for identification), o type of treatment utilization (monotherapy or in combination), o previous treatment, associated treatment and next treatment, o medications in addition of platinumium based treatment (EPO, antiemetics, growth factors...) <ul style="list-style-type: none"> - medical consultations - medical procedures - biological acts - hospitalization for administration of cancer treatment - sick leaves - medical transports with types (mobile emergency and intensive care services « SMUR », ambulance, light health vehicle « VSL », or taxi), price and number of kilometers invoiced if available (for the general scheme only)
Statistical Methods	Analyses will be only descriptive. Qualitative variables will be described by percentages, while quantitative variables by mean values (with standard deviations) and median values (with quartiles and ranges).
Sample Size and Power Calculations	No hypothesis is tested in this study, no sample size calculation is performed and all subjects meeting the eligibility criteria will be included in the study. Number of subjects expected for this study depends on number and types of indications of Keytruda® which will be covered over the duration of the study. In 2017, there will be at least two indications: melanoma (about 3,208 patients per year) and non-small cell lung cancer. The target population should increase over time: further indications are expected as bladder cancer, Keytruda® may also be used in combination.
Estimated timelines	<ul style="list-style-type: none"> - Q4 2017: finalization of the agreement with the service provider (PELyon) on the basis of the synopsis and the study protocol. - 12/2017: 1st meeting of the Scientific Committee



Product: MK-3475
 Protocol/Amendment No.: xxx
 VEAP ID NO: 7577
 Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

	<p>- 01/2018: Submitting the Request for Approval to French authorities</p> <p><i>The access to the SNIIRAM is regulated and requires approval from the "Institut National des Données de Santé" (INDS, Institute of health data) and the "Commission Nationale Informatique et Libertés" (CNIL, the French data protection commission). This procedure lasts about one year from the date of submission.</i></p> <p>Regarding patients receiving Keytruda® in 2017, data should be available in September 2018 and the "CNIL" agreement is expected by the end of 2018. The first analysis report (regarding extraction 1: patients initiating Keytruda® from 10th January 2017 to 31st December 2017, with corresponding data from 2016 to 2017) was expected in Q2 2019. Seven extractions (from 2017 to 2023) will be carried out to generate annual reports (2019-2025).</p>
<p>Limitations</p>	<p>The SNIIRAM database is a claims database, all dispensed and reimbursed drug prescriptions are registered, whereas self-medication and consumption of treatment prescribed but not reimbursed cannot be determined. The SNIIRAM database contains medical data and associated costs, but clinical information as results of laboratory test or imaging are missing. Variables likely to be predictors of treatment duration: PD-L1 status, smoking status, and ECOG status are unavailable in the database.</p>



Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

1 Background and Rationale

1.1 Background

1.1.1 Keytruda®: therapeutic indication

Pembrolizumab (Keytruda®) is a humanized monoclonal antibodies that blocks the interaction between PD-1 and its ligands. It is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma and in non-small cell lung cancer (1).

A submission for market authorization of Keytruda® for the treatment of advanced melanoma was initiated on June 5, 2014 to the European Medical Agency (EMA). Keytruda® was available in France under temporary use authorization (ATU) until September 2015. The indication of the ATU was less extensive than the indication of the marketing authorization: treatment of adult patients with unresectable melanoma (stage III) or metastatic (stage IV):

- Without BRAFV600 mutation from the first line
- With a BRAFV600 mutation that has progressed following a BRAF inhibitor or with a contraindication to therapeutic alternatives.

On March 16th, 2016, the repayment rate for Keytruda® was defined by the Transparency Committee.

On January 10th, 2017, Keytruda® was placed on the list of approved specialties in the community, with treatment in monotherapy in the treatment of adult patients with advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Between September 2015 and January 2017, Keytruda® was used by the communities in the ATU indications, in accordance with the conditions defined by the article L162-16-5-2 of the Social Security Code. Since January 2017, the indication was extended for patients with positive BRAF mutation status who have not received targeted therapy before.

Since May 11th, 2017, Keytruda® is indicated for the treatment of patients with PD-L1 expressing locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with disease progression on or after platinum-containing therapy (1). Patients with EGRF or ALK tumor mutations must have received approved treatment for these mutations before receiving Keytruda®.



Confidential

01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted Confidential – Limited Access

12

Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

Keytruda® must be administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks. Recommended dose is:

- 200 mg every 3 weeks in patients with melanoma
- 2 mg/kg every 3 weeks in patients with NSCLC

Treatment is continued until disease progression or the occurrence of unacceptable toxicity. Atypical responses (initial and transient increase in tumor size or appearance of new small lesions during the first few months, followed by tumor regression) were observed. In clinically stable patients with initial disease progression, it is recommended that treatment be continued until progression is confirmed (2) (3).

1.1.2 Melanoma

Melanoma, the most serious form of skin cancer, is characterized by the uncontrolled growth of pigment-producing cells. The incidence of melanoma has been increasing over the past four decades – approximately 232,130 new cases were diagnosed worldwide in 2012. In France, melanoma is one of the most common types of cancer diagnosed and is responsible for the vast majority of skin cancer deaths. In 2012, an estimated 9,871 people were expected to be diagnosed and an estimated 1,831 people were expected to die of the malignant melanoma of skin in France alone (4). In 2012, the Institut de Veille Sanitaire (InVS) listed 11,176 incident cases and 1,672 death related to melanoma.

If diagnosed at an early stage, cutaneous melanoma has an excellent prognosis via local resection of the lesion. However in the case of advanced disease and metastatic stage in particular which constitutes unresectable stage III and stage IV disease, it is a very aggressive tumor of insidious nature with a very poor prognosis. In a meta-analysis of 42 previous phase II trials, the median survival with metastatic disease was 6.2 months and the 1-year overall survival rate was 25.5% (5).

Treatment options for metastatic melanoma have been limited to chemotherapeutic agents such as dacarbazine and high-dose interleukin-2 immunotherapy in a small percentage of patients. In the past few years there has been steady progress in the development of targeted therapies and immunotherapy for metastatic melanoma. Vemurafenib, a V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1(BRAF) inhibitor (BRAFi), was approved in



Confidential

01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted Confidential – Limited Access

13

Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

the US in 2011 followed by approval in the European Union (EU) in 2012 for the treatment of previously untreated metastatic or unresectable melanoma with a mutation in the BRAF V600E gene.

In spite of these newly approved therapies, overall outlook for patients with metastatic melanoma remains dismal and the development of new effective therapy is still needed.

Keytruda® is a human programmed death receptor-1 (PD-1) blocking antibody indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma and disease progression following ipilimumab and, if BRAF V600 mutation positive, a BRAFi. Keytruda® is currently being studied under an umbrella of various clinical trials.

1.1.3 Non-small cell lung cancer

Lung cancer is the most common cancer worldwide, contributing 13% of the total number of new cancer cases diagnosed in 2012. It is also the leading cause of cancer death in the world, accounting for about 1.59 million deaths annually. There are two main types of lung cancer, non-small cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer (SCLC). NSCLC is the most commonly diagnosed type of lung cancer, accounting for approximately 85% of all cases which is further sub-divided in to adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and large cell carcinoma (9). For patients with NSCLC, survival is closely related to the stage of disease at moment of diagnosis and treatment. The 5-year relative survival rate estimated at 14% varies according to the stage of cancer at the moment of diagnosis: 52.6% for local cancer, 23.7% for regional stage and 3.8% for metastatic stage. Lung cancer is characterized by a lack of early clinical symptoms, and in most cases they are diagnosed at an advanced stage (10). Treatment options for patients with advanced stage disease are determined by histology, stage, possibly by molecular abnormalities, general health (including age and co-morbidities) and data from imaging and biological examinations (11).

The current standard of care for non-surgical management of lung cancer in advanced or metastatic NSCLC includes the use of platinum doublet chemotherapy with or without the use of molecular targeted therapy. According to ESMO guidelines, in patients with activating EGFR mutations, EGFR-TKIs therapy should be considered 1L therapy. First-



Confidential

01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted Confidential – Limited Access

Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

line treatment with an EGFR-TKI statistically significantly delays disease progression and has also been associated with significantly higher response rate RRs when compared with first-line chemotherapy in EGFR-mutation (11) (12).

To increase patient survival, especially in patients with neither EGFR mutation nor ALK-activating rearrangement, new therapies are needed. PD-1 is a receptor expressed on activated T cells and the binding of its ligand PD-L1 induces immune suppression. PD-L1 is expressed by many tumor cells and particularly in lung cancers. In Keynote 010, 66% of patients with NSCLC had PD-L1 expression on at least 1% of tumor cells (13). In France, two anti PD-1 therapies are currently available for the second line of treatment: Nivolumab® (BMS-936558) and Keytruda® (MK-3475).

1.2 Rationale

Following regulatory approval of Keytruda® for treatment of advanced melanoma, real life use of Keytruda® is currently unknown and the optimal strategy in BRAF patients is uncertain.

Regarding melanoma, French Health Authorities (HAS) recommend to (14):

- Implement a registry of patients treated with a PD-1 inhibitor (that have to be exhaustive): collection of data regarding treatment use and clinical outcomes
- Re-evaluate at short-term PD-1 treatment use: study therapeutic strategies (change of treatment). New efficacy data that should become available in 2017.
- Re-evaluate the cost-effectiveness of all the treatments available for melanoma
- Implement studies to define:
 - the criteria for discontinuing these treatments due to lack of efficacy;
 - the optimum treatment duration;
 - procedures for discontinuing therapy once remission or recovery is achieved.

Regarding NSCLC indication, French Health Authorities request that MSD provide additional information on survival, duration of treatment in 1st and in 2nd line, and persistence of the efficacy after stopping Keytruda®, using updated results from clinical trial and real world evidence.



Confidential

01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted Confidential – Limited Access

15

Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

This study, responds to the French Health Authorities requested to set up observational studies to better understand Keytruda® condition of use with the duration of treatment in particular and to update the Health economic models with information on health care consumption and associated costs. Due to the lack of clinical data in the SNIIRAM database, this study will not be able to respond to requests about clinical outcomes such as optimal treatment strategies, survival, or persistence of efficacy after stopping Keytruda®.

2 Objectives and Hypotheses

2.1 Primary Objective

Describe the therapeutic management in metastatic patients initiating Keytruda® between January 10th 2017 and December 31st 2020 in France, according to the tumor type: real world treatment patterns (previous and next treatments), conditions of use (monotherapy or combination, number of cycles, duration of use).

2.2 Secondary Objectives

- Estimate the health care consumption and the average cost of management of metastatic patients receiving Keytruda® in France, according to the tumor type. Costs included are treatments, medical consultations, medical exams (biological, radiological, etc.), hospitalizations for the administration of cancer treatment, sick leave and transport.
- Describe geographical and type of establishments (public/private) disparities in term of proportion of patient using Keytruda® in each indication, length of use of Keytruda® and number of cycles of Keytruda®.



Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

3 METHODOLOGY

3.1 Summary of Study Design

Study design

The study is an observational historical cohort through the French national health care system claims database « Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie » (SNIIRAM) with inclusion of patient initiating Keytruda® between January 10th 2017 (time of market access of Keytruda® in melanoma indication which is the first indication of Keytruda®) and December 31st 2020 in France. The extraction period will run from 1st January 2010 to 31st December 2023: seven years before the inclusion period to collect medical and therapeutic information prior to Keytruda® initiation until minimum three years later to have follow-up for each beneficiary included and study future indications of Keytruda®. It's a retrospective analysis done seven times at the end of years 2017-2023 to generate annual reports.

Health Insurance (non-hospital reimbursed healthcare expenditures) data are linked with secondary care (Hospital discharge summaries) almost one year after the past year. For example, for patients included in 2017, primary and secondary care data will be available in October / November 2018. Our provider needs approximatively 5 months to clean the database and analyses data. For this reason, they give us the first analysis report approximatively in April 2019 for patients included in 2017.

1/ For each extraction, we will describe baseline characteristics of patients (at the Keytruda® initiation date) for all patients included.

2 / For analyses where follow-up is needed (as length of use of Keytruda®): we will conduct analyses only among patients with at least 6 months of follow-up.

Example for the first extraction:

- 2010-2016: historical period
- 2017: inclusion period
- Q3-Q4 2017: follow-up of patient included in Q1-Q2 2017



Confidential

01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted Confidential – Limited Access

17

Product: MK-3475

Protocol/Amendment No.: xxx

VEAP ID NO: 7577

Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

Regarding patients receiving Keytruda® in 2017, data should be available in September 2018 and the “CNIL” agreement is expected by the end of 2018.

- Q2 2019: 1st analysis report (regarding extraction 1: patients initiating Keytruda® from 10th January 2017 to 31st December 2017, with corresponding data from 2010 to 2017).
- Q2 2020: 2nd analysis report (regarding extraction 2: patients initiating Keytruda® from 10th January 2017 to 31st December 2018, with corresponding data from 2010 to 2018)
- Q2 2021: 3rd analysis report (regarding extraction 3: patients initiating Keytruda® from 10th January 2017 to 31st December 2019, with corresponding data from 2010 to 2019)
- Q2 2022: 4th analysis report (regarding extraction 4: patients initiating Keytruda® from 10th January 2017 to 31st December 2020, with corresponding data from 2010 to 2020)
- Q2 2023: 5th analysis report (regarding extraction 5: patients initiating Keytruda® from 10th January 2017 to 31st December 2020, with corresponding data from 2010 to 2021)
- Q2 2024: 6th analysis report (regarding extraction 6: patients initiating Keytruda® from 10th January 2017 to 31st December 2020, with corresponding data from 2010 to 2022)
- Q2 2025: 7th analysis report (regarding extraction 7: patients initiating Keytruda® from 10th January 2017 to 31st December 2020, with corresponding data from 2010 to 2023).

Description of the full SNIIRAM database

Please note that this paragraph is a description of the claims database SNIIRAM and data that are described do not correspond to the outcomes of the present study, see part 4 to see the list of variables of the study.

The French national claims database called “Système National d’Information Inter-régime de l’Assurance Maladie” (SNIIRAM) is the main health care claims database in France with individual anonymous information of primary care and secondary care. It includes information from the three main claims systems: system for salaried worker (CNAMTS), for independent worker (RSI) and for farmers (MSA) which cover over 90% of the French population and also all the smaller systems. SNIIRAM cover currently 98.8% of the French population. The SNIIRAM was started in 2003 with data from the



Confidential

01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted Confidential – Limited Access

18

Product: MK-3475

Protocol/Amendment No.: xxx

VEAP ID NO: 7577

Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

salaried workers scheme. In 2007, hospital data were added from the "Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information" (PMSI) and other health insurance scheme.

The SNIIRAM database contains (12):

- Demographic characteristics: gender, year of birth, month and year of death for those concerned, residence area or region, information on the mutual complementary insurance systems and beneficiary of CMUc (people socioeconomically disadvantaged are 100% covered).

In addition, there is some information on healthcare professionals.

- Presence of long-term disease (LTD) with ICD-10 diagnoses codes, start and end date of LTD. Patients registered for long-term disease benefit from full coverage for all medical expenses.
- All non-hospital reimbursed healthcare expenditures with date and code (but not the corresponding medical indication nor result): recorded and dispensed drugs identified by a unique national registration code (CIP code) and Anatomical Therapeutic chemical classification (ATC code), and number of packs, date of prescription and dispensing, nature of prescriber ... are also informed. In addition, there is some information on date and nature of medical and paramedical intervention, laboratory tests, medical transports, and days of paid sick leave...
- Hospital discharge summaries through PMSI: ICD-10 diagnoses codes (main, related, and associated diagnoses) for all hospitalizations with the date and duration of hospitalization, medical procedures, hospitalization department, and cost coding system. Information on in-hospital prescription only of very expensive drugs not included in the hospital diagnosis-related groups.

For this study in particular, despite death being available in the SNIIRAM database, it will not be evaluated as a study outcome. Other important information to study the use of Keytruda® are missing in the SNIIRAM database as PD-L1 status, ECOG performance status, smoking status, disease stage, and histology.

Specific authorizations and training are required to access and use the French claims databases. Members of the PELYon team have this authorization. Access to SNIIRAM requires an official authorization from the INDS and CNIL, which can be obtained after



Confidential

01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted Confidential – Limited Access

19

Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

having sent the study protocol. The process is a bit longer to obtain access to the SNIIRAM database: for this reason the date of first analysis report regarding patients initiating Keytruda® in 2017 will be in Q2 2019.

3.2 Study Population

All patients recorded in the database and initiating Keytruda® between 10th January 2017 and 31st December 2020 will be included. The first indications are advanced melanoma and non-small cell lung cancer however other indications are expected: no restrictions are made on the ICD-10 pathology code or on stage of cancer.

To be included, patients must have received at least one Keytruda® injection between January 10th 2017 and December 31st 2020, without Keytruda® injection before (since 2010).

3.3 Inclusion Criteria

All patients initiating Keytruda® between 10th January 2017 and 31st December 2020 will be included.

3.4 Exclusion Criteria

All patients using Keytruda® in indications that are not priced will be excluded because in clinical trials, drugs are provided by laboratory. In fact, the SNIIRAM database allows to identify treatments reimbursed by the Health Insurance only.

3.5 Stratification

The study will not be stratified; but data will be described in each tumor type group. Within each tumor type group, data will be described overall and by line of therapy of Keytruda® administration. Treatment duration will be described overall and separately for monotherapy treatments and combination. For the main outcomes (ie proportion of patient using Keytruda® in each indication, length of use of Keytruda® and number of cycles of Keytruda®), we will make a national description and a regional description.



Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

4 Variables and Epidemiological Measurements

4.1 Outcomes

4.1.1 Patient baseline characteristics

- Gender: female, male
- Age at the date of initiation of Keytruda® in year and by group: by decades and (<65 ; ≥ 65)
- Scheme of affiliation at the health insurance: scheme for salaried workers (general scheme), scheme for self-employed professionals (RSI), scheme for farmers (MSA) or other.
- Affiliation of Complementary universal healthcare coverage (CMUc) in patient < 65 years: yes, no
- Department and region of residence



Confidential

01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted  Confidential – Limited Access

21

Product: MK-3475
 Protocol/Amendment No.: xxx
 VEAP ID NO: 7577
 Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

4.1.2 Patient’s medical data

- Tumor types are identified by their ICD-10 code since 2010: melanoma (ICD-10 C43*), lung (ICD-10 C34*) or other. These codes will be identified from hospitalizations during the year prior to the initiation of Keytruda®. All ICD-10 diagnoses codes (main, related, and associated diagnoses) for all hospitalizations starting with the letter C will be extracted in order to provide identification of all indications of Keytruda®. If several cancer codes are registered, the tumor type associated with the use of Keytruda® will be chosen as follows:
 - o if several cancers but only one indication of Keytruda®, the type of cancer selected will be that one,
 - o if several cancers for several indications of Keytruda®: we will consider that patient was treated with Keytruda® for the first indication (primary localization of the cancer).

The other tumor types will be described as comorbidities

Table 1. ICD-10 code for tumor type identification

TUMOR TYPE	ICD-10 CODE
MELANOMA	C43 Malignant melanoma of skin
	C44 Other and unspecified malignant neoplasm of skin
	L81 Other disorders of pigmentation
LUNG	C34 Malignant neoplasm of bronchus and lung
BLADDER	C67 Malignant neoplasm of bladder
HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA	C30 Malignant neoplasm of nasal cavity and middle ear
	C31 Malignant neoplasm of accessory sinuses
	C11 Malignant neoplasm of nasopharynx
	C00 Malignant neoplasm of lip
	C01 Malignant neoplasm of base of tongue
	C02 Malignant neoplasm of other and unspecified parts of tongue
	C03 Malignant neoplasm of gum
	C04 Malignant neoplasm of floor of mouth
	C05 Malignant neoplasm of palate
	C06 Malignant neoplasm of other and unspecified parts of mouth
	C09 Malignant neoplasm of tonsil
	C10 Malignant neoplasm of oropharynx
	C12 Malignant neoplasm of pyriform sinus
	C13 Malignant neoplasm of hypopharynx
	C14 Malignant neoplasm of other and ill-defined sites in the lip, oral cavity and pharynx
C32 Malignant neoplasm of larynx	
C76.0 Malignant neoplasm of head, face and neck	
BREAST	C50 Malignant neoplasm of breast
STOMACH	C16 Malignant neoplasm of stomach



Confidential

01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted Confidential – Limited Access

Product: MK-3475
 Protocol/Amendment No.: xxx
 VEAP ID NO: 7577
 Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

TUMOR TYPE	ICD-10 CODE
ESOPHAGUS	C15 Malignant neoplasm of esophagus
KIDNEY	C64 Malignant neoplasm of kidney, except renal pelvis
LIVER	C22 Malignant neoplasm of liver and intrahepatic bile ducts
OTHER	Other codes starting with the letter C

Keytruda® will be considered as off-label if used in an indication which has not been priced in France.

- Mutational status of the patients will be defined according to dispensed drugs, in particular targeted therapies, since 2010 to the end of follow-up.

Table 2. Treatment to define mutational status of patient by tumor type

TYPE OF CANCER	MUTATION	TREATMENT TO DEFINE MUTATIONS
MELANOMA	BRAF	We consider BRAF mutation positive if patients received at least one prescription of Vemurafenib or Dabrafenib or Encorafenib.
	KRAS and NRAS	cannot be studied for now (no specific treatment)
LUNG	ALK or ROS1	We consider ALK or ROS1 mutation positive if patients received at least one prescription of Ceritinib or Alectinib or Brigatinib or Crizotinib or Orlatinib
	EGFR	We consider EGFR mutation positive if patients received at least one prescription of Afatinib or Erlotinib or Gefitinib or Osimertinib
	BRAF V600	We consider BRAF mutation positive if patients received at least one prescription of Dabrafenib and Trametinib or Vemurafenib.

- Cancer stage at the initiation of Keytruda® will be identified with an algorithm (Table 3), considering patients with metastasis, administration of chemotherapy and surgery in the 12 months preceding the date of initiation of Keytruda®:
 - o ICD-10 codes for metastases:
 - C77 (Secondary and unspecified malignant neoplasm of lymph nodes)
 - C78 (Secondary malignant neoplasm of respiratory and digestive organs)
 - C79 (Secondary malignant neoplasm of other and unspecified sites)
 - o Chemotherapies: session of chemotherapy GHM code 28Z07Z
 - o Surgery code :
 - For melanoma: excision



Product: MK-3475
 Protocol/Amendment No.: xxx
 VEAP ID NO: 7577
 Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx
 ■ For lung : lobectomy, bilobectomy and pneumonectomy

Table 3. Algorithm to define stage of cancer by tumor type

	STAGE	DEFINITION						
MELANOMA	IV	Patients with LTD and hospitalization ICD-10 code indicating presence of metastases: C78 (Secondary malignant neoplasm of respiratory and digestive organs) and C79 (Secondary malignant neoplasm of other and unspecified sites).						
	IIIC	<p>Patients with LTD and hospitalization ICD-10 code indicating presence of lymph nodes: C77 (Secondary and unspecified malignant neoplasm of lymph nodes) without surgery for the same cancer after removing stage IV.</p> <p>Surgery codes for cancer were described below and detailed in attachment:</p> <table border="1"> <tr> <td>excision</td> <td>QZFA001, QZFA002, QZFA003, QZFA004, QZFA005, QZFA007, QZFA008, QZFA010, QZFA011, QZFA013, QZFA015, QZFA021, QZFA022, QZFA024, QZFA026, QZFA028, QZFA030, QZFA031, QZFA033, QZFA035, QZFA036, LCFA011, MJFA008, NJFA002, PDFA001, PDFA002 and PDFA003.</td> </tr> </table>	excision	QZFA001, QZFA002, QZFA003, QZFA004, QZFA005, QZFA007, QZFA008, QZFA010, QZFA011, QZFA013, QZFA015, QZFA021, QZFA022, QZFA024, QZFA026, QZFA028, QZFA030, QZFA031, QZFA033, QZFA035, QZFA036, LCFA011, MJFA008, NJFA002, PDFA001, PDFA002 and PDFA003.				
excision	QZFA001, QZFA002, QZFA003, QZFA004, QZFA005, QZFA007, QZFA008, QZFA010, QZFA011, QZFA013, QZFA015, QZFA021, QZFA022, QZFA024, QZFA026, QZFA028, QZFA030, QZFA031, QZFA033, QZFA035, QZFA036, LCFA011, MJFA008, NJFA002, PDFA001, PDFA002 and PDFA003.							
LUNG	IV or IIIB	<p>Patients with at least 3 cycles of chemotherapy without surgery for the same cancer or patients with LTD and hospitalization ICD-10 code indicating presence of metastases (C77, C78 or C79). A chemotherapy cycle is a chemotherapy session at the hospital coded 28z07z in the hospital diagnosis-related groups « groupes homogènes de malades » (GHM).</p> <p>Surgery codes for cancer were described below and detailed in attachment:</p> <table border="1"> <tr> <td>lobectomy</td> <td>GFFA004, GFFA006, GFFA008, GFFA009, GFFA013, GFFA016, GFFA019, GFFA022, GFFA026, GFFA027, GFFA030 and GFFA033.</td> </tr> <tr> <td>bilobectomy</td> <td>GFFA010, GFFA015, GFFA018, GFFA023, GFFA031 and GFFA034</td> </tr> <tr> <td>pneumonectomy</td> <td>GFFA001, GFFA002, GFFA007, GFFA011, GFFA012, GFFA024, GFFA025 and GFFA028</td> </tr> </table>	lobectomy	GFFA004, GFFA006, GFFA008, GFFA009, GFFA013, GFFA016, GFFA019, GFFA022, GFFA026, GFFA027, GFFA030 and GFFA033.	bilobectomy	GFFA010, GFFA015, GFFA018, GFFA023, GFFA031 and GFFA034	pneumonectomy	GFFA001, GFFA002, GFFA007, GFFA011, GFFA012, GFFA024, GFFA025 and GFFA028
lobectomy	GFFA004, GFFA006, GFFA008, GFFA009, GFFA013, GFFA016, GFFA019, GFFA022, GFFA026, GFFA027, GFFA030 and GFFA033.							
bilobectomy	GFFA010, GFFA015, GFFA018, GFFA023, GFFA031 and GFFA034							
pneumonectomy	GFFA001, GFFA002, GFFA007, GFFA011, GFFA012, GFFA024, GFFA025 and GFFA028							

- Charlson score (13) : The overall health status described with the Charlson score will be constructed from 4 data sources: hospitalizations (PMSI), chronic diseases (ALD), medical procedures (CCAM) and drugs reimbursed. The index will be calculated from the data of the 12 months before inclusion in this study (initiation of Keytruda®). The index is a weighted score of the following 12 comorbidities and their respective weights. In this study, cancer cannot be considered as comorbidity, it will be assigned a weight equal to 0.



Product: MK-3475
 Protocol/Amendment No.: xxx
 VEAP ID NO: 7577
 Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxx.xx

Table 4. Comorbidities and weights to define the Charlson’s score

COMORBIDITIES	WEIGHTS
Congestive heart failure	2
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	2
Chronic pulmonary disease	1
Mild liver disease	2
Moderate or severe renal disease	1
Hemiplegia	2
Any tumor (including leukemia and lymphoma)	0
Moderate or severe liver disease	3
Metastatic solid tumor	0
HIV/AIDS	1

- Patients profile: presence and type of other long-term disease (LTD) at the date of initiation of Keytruda® will be identified using long term disorders status with ICD-10 codes (LDT codes) and ICD-codes provided during hospitalizations for main, related and associated diagnoses since 2010. In this part, hospitalization’s codes will be used only to identify chronic disease in the period preceding initiation of Keytruda®.
 - o Class of disease: diabetes, cardiovascular diseases, inflammatory diseases and severe chronic respiratory failure, severe chronic nephropathy and nephrotic syndrome, mental illness, other cancer.
 - o Type of disease: type 1 and type 2 diabetes, disabling stroke, chronic arterial diseases, heart failure, arrhythmias, valvular heart disease, severe congenital, severe hypertension, coronary heart disease, severe chronic nephropathy and nephrotic syndrome, rheumatoid arthritis, progressive hemorrhagic rectocolitis and Crohn's disease, serious ankylosing spondylitis,severe chronic respiratory insufficiency, mental illness and other cancer.



Product: MK-3475
 Protocol/Amendment No.: xxx
 VEAP ID NO: 7577
 Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

Table 5. Identifications of comorbidities

CLASS OF DISEASE	LTD STATUS	
	N°	Description and hospitalization ICD-10 codes
Diabetes	8	Type 1 and type 2 diabetes E10, E11, E12, E13, E14, E220, G632, H360, O24, R739
Cardiovascular diseases	1	Disabling stroke G08, G81, I60, I61, I62, I63, I64, I69, P52, , S064, S065, S066,
	3	Chronic arterial diseases I65, I66, I67, I70, I71, I72, I73, I74, I77, I792, I99, K55,
	5	Heart failure, arrhythmias, valvular heart disease, severe congenital E05, I018, I05, I06, I07, I08, I09, I27, I34, I35, , I36, I37, , I38, I39, I40, I41, I42, I43, I44; I45, I46, I47, I48, I49, I50, I51, I52, P29, Q20, Q21, Q22, Q23, Q24Q25, Q26, R00, T820, T822, T826, Z952, Z954
	12	Severe hypertension I10, I11, I12, I13, I15I674, O10O13, O16
	13	Coronary heart disease I20, I21, I22,I23, I24, I25, Z951, Z955
inflammatory diseases	22	Rheumatoid arthritis M05, M06, M070, M071, M072, M073, M074, M080, M082,M083, M084, M088,M089, M090, M091, M098, M13,
	24	Progressive hemorrhagic rectocolitis and Crohn's disease K50, K51, M075, M076, M092
	27	Serious ankylosing spondylitis M081, M45, M46
severe chronic respiratory failure	14	Severe chronic respiratory insufficiency B909, D86, J180, J40, J41, J42, J43, J44, J45, J46, J47, J60, J61, J62, J63, J67, J81, J84, J96, J98, P27, P28, Q323, Q324, Q33, Q34,
Severe chronic nephropathy and nephrotic syndrome	19	Severe chronic nephropathy and nephrotic syndrome N00, N01, N03, N04N05, N06, N07, N08, N10, N11, N12, N14, N15, N16, N17, N18, N19, N25, N28, O102, P960, Q60, Q61, Q62, Q642, Z491
Mental illness : Psychosis, serious personality disorder, mental retardation	23	Psychosis, serious personality disorder, mental retardation B941, E512, F05, F060, F061, F062, F063, F064, F065, F068, F069, F07, F09, F10, F11, F12, F13, F14, F15, F16,F18, F19, F20, F21, F22, F23, F24, F25, F28, F29, F30, F31, F32, F33, F34, F38, F39, F40, F41, F42, F43, F44, F45, F48, F50, F51, F53, F54, F59, F60, F61, F62, F64, F66, F68, F69, F70, F71, F72, F73, F78, F79, F80, F81, F83, F84, F845, F849, F88, F89, F90, F91, F92, F93, F94, F98, F99, Q04, Q851, Q90, Q91, Q929, Q952, Q953, Q969, Q980, Q981, Q982, Q984, Q99, R54 and T742.
Other cancer	30	Cancer other than indication of Keytruda C00, C01, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C26, C30, C31, C32, C33, C34, C37, C38 , C39, C40, C41, C43, C44, C45, C46, C47, C48, C49, C50, , C51, C52, C53, C54, C55, C56, C57, C58, C60, C61, C62, C63, C64, C65, C66, C67, C68, C69, C70, C71, C72, C73, C74, C75, C76, C77, C78, C79 C80, C81, C82, C83, C84, C85, C86, C88, C90, C91, C92, C93, C94 , C95, C96, C97, D00, D01, D02, D03, D04, D05, D06, D07, D09, D37, D38, D39, D40, D41, D42, D43, D44, D45, D47, D48, D752, M361 and N304. For each sub-group by indication of Keytruda®, the comorbidity "other cancer" will be described after removing the indication concerned.



Product: MK-3475
 Protocol/Amendment No.: xxx
 VEAP ID NO: 7577
 Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

4.1.3 Objective 1: Management of patients

- Discontinuation of Keytruda®: “Patients with a next line of therapy or those who had died or whose without Keytruda® more than 60 days from the last administration date are considered discontinuing IO therapy.” (Figure 1).
- Length of use of Keytruda®: “(date of last exposure - date of first exposure) + 1” (Figure 1).

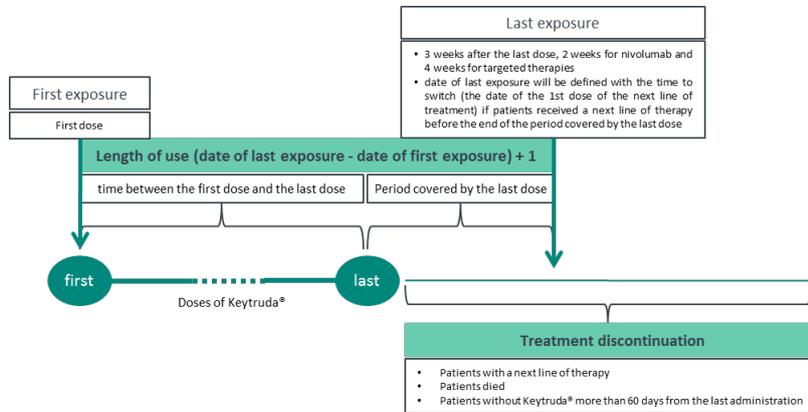


Figure 1. Duration of Keytruda® use

- Resumption of Keytruda® will be defined as an administration of Keytruda® ≥ 60 days after the previous dose (considered as re-treatment or as a next line of Keytruda®).
- Time between discontinuation (last dose of Keytruda®) and resumption of Keytruda®
- Line of treatment of Keytruda will be calculated using the number of others cancer treatments (listed in Table 6) since the metastatic stage (Figure 2).

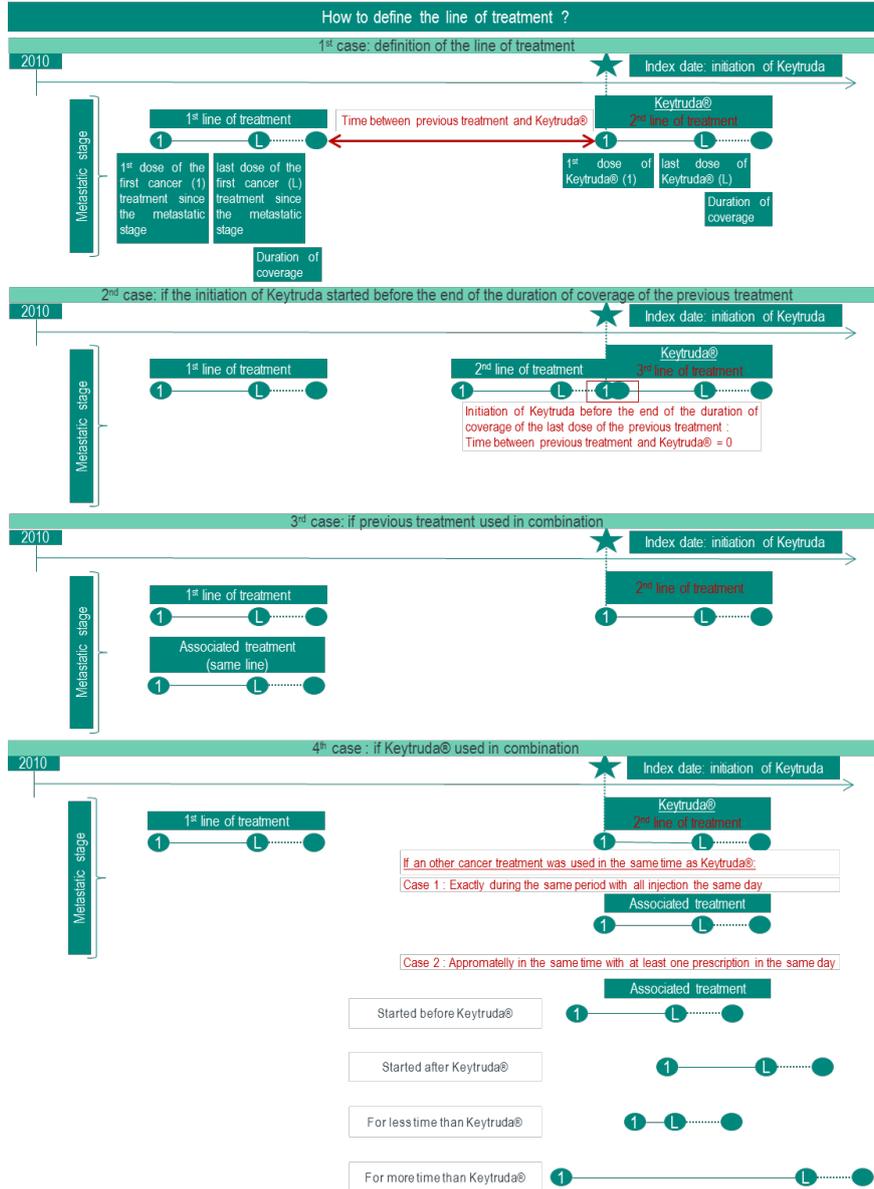


Figure 2: Definition of the line of Keytruda

Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

- Line of cancer treatment from the advanced stage: line 1, line 2 and line 3 or more since 2010. All cancer treatment listed in table 6 used since the metastatic stage will be considered to define lines of treatment.

Most of chemotherapy's treatments cannot be identified through this database (intra DRG) but patients receiving chemotherapies can be identified using code for chemotherapy session. Thus line of treatment will be defined using:

- o Hospital diagnoses related group (GHM) code for chemotherapy session (28Z07Z)
- o Non-hospital dispensed drugs for targeted therapies (Table 6)
- o In-hospital prescription for immunotherapies (Table 6)

Cancer treatments used to identify the line of Keytruda® are listed in the Table 6 and their CIP (unique national registration for dispensed drugs) are presented in attachment. Maintenance of treatment will be considered as the same line, even if the treatment was used in combination before. If a comedication associated with intra DRG chemotherapy, such as antiemetics, is interrupted, we will consider that as a change of line.

- Status of patients at time of data cut-off (Keytruda® discontinuation or censored). In order to describe the duration of treatment, all patients still using Keytruda® at the end date of the analyses will be censored for the description of the duration of treatment.
- Type of treatment utilization (monotherapy or combination): Cancer treatment in melanoma and NSCLC (table 6) will be defined as associated with another if it was injected at least once the same day. In specific case of non-hospital prescription as targeted therapies, the other treatment must be administrated during the 4 weeks covered by the prescription to be considered as associated.



Confidential

01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted Confidential – Limited Access

Product: MK-3475
 Protocol/Amendment No.: xxx
 VEAP ID NO: 7577
 Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

Table 6. Treatment for cancer according to the tumor type

TUMOR TYPE	TREATMENT CLASS	PRODUCT	STATUS
MELANOMA	Chemotherapy	Dacarbazine Dacarbazine + Fotemustine Temozolomide	Intra DRG
	Targeted therapy	Vemurafenib Dabrafenib Vemurafenib + Cobimetinib Dabrafenib + Trametinib Encorafenif + Binimetinib Nilotinib Imatinib	Non-hospital dispensed drugs
	Immunotherapy	Ipilimumab Nivolumab Ipilimumab + Nivolumab	On top of DRG
LUNG	Chemotherapy	Cisplatine ou carboplatine + Gemcitabine Cisplatine ou carboplatine + Vinorelbine Cisplatine ou carboplatine + Paclitaxel Cisplatine ou carboplatine + Docetaxel Gemcitabine Vinorelbine Paclitaxel Docetaxel Vinorelbine	Intra DRG
		Cisplatine ou carboplatine + Pemetrexed or maintenance pemetrexed Cisplatine ou carboplatine + Pemetrexed + Bevacizumab or maintenance Bevacizumab Temozolomide	On top of DRG
	Targeted therapy	Afatinib Gefetinib Erlotinib Osimertinib Crizotinib Ceritinib Alectinib Brigatinib Lorlatinib Imatinib	Non-hospital dispensed drugs
	Immunotherapy	Ipilimumab Nivolumab Ipilimumab + Nivolumab	On top of DRG

Treatments will be included in analyzes as soon as they are reimbursed by the health insurance. Treatments still under personal early access “ATU nominatives” cannot be studied.



Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

- Length of use of associated treatment of Keytruda®: Length of use of treatment: “(date of last exposure - date of first exposure) + 1 “.
 - o Date of first exposure will be defined as the date of the first dose of associated treatment of Keytruda®.
 - o Date of last exposure will be defined as 2 weeks after the last dose for nivolumab, 4 weeks for targeted therapies and 3 weeks for the other treatments. If patients received a next line of therapy (other treatment) before the end of the period covered by the last dose, date of last exposure will be defined with the time to switch (the date of the 1st dose of the next line of treatment).

- Previous treatment (in monotherapy or combination) since 2010.
 - o Classes of cancer treatment described in this study are chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. They will be identified using :
 - Non-hospital dispensed drugs for targeted therapies for treatment listed in Table 6
 - In-hospital prescription:
 - On top of GRD for immunotherapies
 - Intra GRD (unidentifiable). Chemotherapies will be identified using hospital diagnoses related group (GHM) code for chemotherapy session (28Z07Z) without prescription on top of GRD.
 - o Name of previous treatment: cancer treatments that can be used before Keytruda® in melanoma and NSCLC are listed in Table 6.

- Time between previous treatment discontinuation and initiation of Keytruda®.
 - o Treatment discontinuation will be defined as “Patients with a next line of therapy or whose without the same treatment more than 60 days from the last administration date are considered discontinuing IO therapy.”
 - o Initiation of Keytruda® will be defined as the first infusion of Keytruda®.



Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

- Length of use of previous treatment: will be defined as “(date of last exposure - date of first exposure) + 1 “.
 - o Date of first exposure will be defined as the date of the first dose of treatment.
 - o Date of last exposure will be defined as 2 weeks after the last dose for nivolumab, 4 weeks for targeted therapies and 3 weeks for the other treatments. If patients received a next line of therapy (other treatment) before the end of the period covered by the last dose, date of last exposure will be defined with the time to switch (the date of the 1st dose of the next line of treatment).

- Next treatment (in monotherapy and association) by class and by name after Keytruda® discontinuation:
 - o Classes of cancer treatment (chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy).
 - o Name of treatment listed in Table 6.

- Length of use of the next treatment: Length of use of treatment will be defined as “(date of last exposure - date of first exposure) + 1 “.
 - o “Patients with a next line of therapy or those who had died or whose without the same treatment more than 60 days from the last administration date are considered discontinuing IO therapy.”



Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

4.1.4 Objective 2: Health care consumption and average costs of management of patients receiving Keytruda®

- Cancer treatments and medications in addition of the cancer treatment
 - o Cancer treatment by status (intra DRG, on top of DRG and Non-hospital dispensed drugs): list used in the Table 6. Only treatment on top of DRG and non-hospital dispensed drugs will be costed.
 - o Medication in addition of the platinum based treatment identified with their ATC code :
 - haematinics (B03) and erythropoietin in particular (B03XA01)
 - Growth factor (L03AA)
 - Analgesics : N02
 - Antidiarrheal (A07) and antispasmodics (A03)

- All medical consultations by type

- Medical procedures (including imagery and radiology): list of the 40 most common exams will extracted and validated by scientific committee before data analyses.

- Biological acts: list of the 40 most common exams will extracted and validated by scientific committee before data analyses.

- Length of hospitalization, hospitalization department (MCO, USI, Rea), and type of establishment (public or private hospital, cancer center, etc): only hospitalizations for the administration of cancer treatment.

- Sick leave and length of sick leave

- Medical transport by type (ambulances, light medical vehicle, taxis, mobile emergency medical services, mobile emergency units), distance.



Confidential

01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted Confidential – Limited Access

33

Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

5 STUDY PROCEDURES

5.1 General Informed Consent

Not applicable.

6 Safety Reporting and Related Procedures

Adverse Event Reporting Language for Non-Interventional Study Protocols

This is a non-interventional database study based on secondary use of data collected for other purposes. No administration of any therapeutic or prophylactic agent is required in this protocol. No reporting of individual adverse events to regulatory agencies is planned for this database study because there is no access to individual patient/subject records and it is not possible to assess the causality of individual cases. Pre-specified health outcomes of interest, including any that qualify as adverse events, will be summarized as part of any interim analysis (including safety analysis, if required) and in the final study report, which will be provided to regulatory agencies by the sponsor as required.

Any relevant safety information will be summarized in the appropriate Periodic Safety Update Report (PSUR)/Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER) and/or Development Safety Update Reports (DSUR) if required.

If an investigator elects to spontaneously report any suspected adverse reactions, they should be reported via fax to Merck AER Mailbox FAX #215-661-6229 (US), or toll-free fax 1-800-547-5552 (ex-US and US availability), in English using an AE form ([attached](#)) for reporting to worldwide regulatory agencies as appropriate.



Confidential

01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted Confidential – Limited Access

Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

7 Statistical Analysis Plan

7.1 Statistical Methods

The SAS® software program will be used for data management and statistical analysis.

Qualitative variables will be described using the following descriptive statistics, sample size, number of missing values and percentage of each modality calculated on the responses expressed. Quantitative variables will be described using the following descriptive statistics: sample size, number of missing values, mean, standard deviation, median, minimum and maximum.

First step: the distribution of the overall study population will be described by tumor type. For all analysis, data will be described by tumor type. Distribution of patients using Keytruda® off-label will be described (if applicable), whereas, use of Keytruda will not be described for these patients.

If the tumor type of patients who received Keytruda® is missing, number and percentage of missing tumor type will be given.

If the codes used to identify stage of cancer or mutational status or other, are missing and variables can't be identified:

- patient will be described for each tumor type
- in sub-group descriptions, missing data (number and %) will be given.

7.1.1 Characteristics of patients

Description of patients according to the sociodemographic factors (gender, age, scheme of affiliation at the health insurance, affiliation of complementary universal healthcare coverage (CMUc) in patient younger than 65 years and department of residence) and also medical data (date of registration for cancer, stage of cancer, palliatives care and comorbid conditions like Charlson score and prevalence of other chronic disease by type). For each study report, data at inclusion (patient's characteristics and patient's medical data) will be described for all patients included.



Confidential

01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted  Confidential – Limited Access

35

Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

7.1.2 Objective 1: Management of patients

Analyses will be conducted only among patients with at least 6 months of follow-up. Modalities of Keytruda® use will be described for each tumor type. Variables taken into account to describe treatment of patients using Keytruda® are: line of treatment from the advanced stage, therapeutic associations with Keytruda®, therapeutic sequence: treatments before Keytruda®, used in combination and after Keytruda®, duration of each treatment in time and in number of doses received, intervals between two treatment lines. Duration of use will be described overall and separately for Keytruda® monotherapy and Keytruda® chemotherapy combination.

7.1.3 Objective 2: Health care consumption and average cost of management of patients receiving Keytruda®

A description of the average cost of management for patients treated at least once by Keytruda® between January 10th 2017 and December 31st 2020 will be carried out through the French health insurance database.

All analyzes will be carried out from the perspective of health insurance and also in a global perspective. For the global perspective, it will not be possible to differentiate the part paid for by complementary health insurances and the leftover paid by patients.

Cost of management of patient will be described in two parts:

- Average cost per patient during the use of Keytruda®
- Average cost per patient after the use of Keytruda®

Cost items are:

- cancer treatment,
- medications in addition of the cancer treatment,
- for each type of medical examinations,
- hospitalizations for the administration of cancer treatment,
- sick leave,
- medical transports.



Confidential

01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted Confidential – Limited Access

Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

In this study, number of doses of treatment, number of medical examinations and costs of each variable will be described in each cost item. For example, regarding treatments, number of dose and costs of each of the treatments listed in the Table 6 will be described. These data will be described independently for each type of tumor and may also be described by treatment line.

7.1.4 Objective 3: geographical and type of establishments disparities

After the national description of the use of Keytruda®, we will make a regional description in order to describe geographical disparities in term of proportion of patient using Keytruda® in each indication, length of use of Keytruda® and number of cycles of Keytruda®. We also described these outcomes by type of establishments (public/private).

7.2 Bias

Advanced stages (non-operable III and metastatic IV) were identified using an algorithm based on ICD-10 codes related to the presence of metastasis or the absence of codes associated with surgery. Hospitalization codes may not be sufficient to identify diseases.

The mutational statuses of patients were defined according to treatments received, in particular targeted therapies. However, it is possible that in current practice, patients may not be tested for a mutation and/or have not received the recommended treatment according line of treatment and/or are died before. In addition, this algorithm does not identify each mutation because some treatments can be used in mutated and wild-type patients.

It is possible that the comorbidities are not recorded exhaustively for each patient with the list of the long-term disease code.

7.2.1 Methods to Minimize Bias

To improve the identification of patients with comorbidities, prescriptions for this comorbid conditions and ICD-codes linked to hospitalizations may also be used.



Confidential

01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted  Confidential – Limited Access

37

Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

7.2.3 Limitations

The SNIIRAM database is a claims database, all dispensed and reimbursed drug prescriptions are registered, whereas self-medication and consumption of treatment prescribed but not reimbursed cannot be determined. For many drugs, only with prescription and dispensation data it is impossible to know through this database to study the real use and to assess compliance with treatment.

The SNIIRAM database contains medical data and associated costs, but clinical information as results of laboratory test or imaging are missing. This is one limit of this database, especially in lung cancer indication where Keytruda® use depends on the result of the PD-L1 test. Currently, the code of the PDL1 test is not referenced, so it is not possible to study the frequency of testing through this database. Variables likely to be predictors of treatment duration - PD-L1 status, smoking status, and ECOG status are unavailable in the database. In the same way, few sociodemographic data are recorded. SNIIRAM database contains only age, gender, date of death, scheme of affiliation at the health insurance and affiliation of complementary universal healthcare coverage.

7.3 Sample Size and Power Calculations

This is a descriptive database study, all patients initiating Keytruda® between 10th January 2017 and 31st December 2020 will be included. It is not necessary to calculate a sample size.



Confidential

01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted Confidential – Limited Access

Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

8 ADMINISTRATIVE AND REGULATORY DETAILS

8.1 Confidentiality

8.1.1 Confidentiality of Data

By signing this protocol, the investigator affirms to the Sponsor that information furnished to the investigator by the Sponsor will be maintained in confidence, and such information will be divulged to the Institutional Review Board, Ethics Review Committee or similar or expert committee; affiliated institution and employees, only under an appropriate understanding of confidentiality with such board or committee, affiliated institution and employees. Data generated by this study will be considered confidential by the investigator, except to the extent that it is included in a publication as provided in the Publications section of this protocol.

8.1.2 Confidentiality of Subject Records

By signing this protocol, the investigator agrees that the Sponsor (or Sponsor representative), Institutional Review Board/Independent Ethics Committee (IRB/IEC), or Regulatory Agency representatives may consult and/or copy study documents in order to verify worksheet/case report form data. By signing the consent form, the subject agrees to this process. If study documents will be photocopied during the process of verifying worksheet/case report form information, the subject will be identified by unique code only; full names/initials will be masked prior to transmission to the Sponsor.

By signing this protocol, the investigator agrees to treat all subject data used and disclosed in connection with this study in accordance with all applicable privacy laws, rules and regulations.

8.1.3 Confidentiality of Investigator Information

By signing this protocol, the investigator recognizes that certain personal identifying information with respect to the investigator, and all subinvestigators and study site personnel, may be used and disclosed for study management purposes, as part of a regulatory submissions, and as required by law. This information may include:



Confidential

01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted  Confidential – Limited Access

39

Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

- name, address, telephone number and e-mail address;
- hospital or clinic address and telephone number;
- curriculum vitae or other summary of qualifications and credentials; and
- other professional documentation.

Consistent with the purposes described above, this information may be transmitted to the Sponsor, and subsidiaries, affiliates and agents of the Sponsor, in your country and other countries, including countries that do not have laws protecting such information. Additionally, the investigator's name and business contact information may be included when reporting certain serious adverse events to regulatory agencies or to other investigators. By signing this protocol, the investigator expressly consents to these uses and disclosures.

If this is a multicenter study, in order to facilitate contact between investigators, the Sponsor may share an investigator's name and contact information with other participating investigators upon request.

8.2 Compliance with Financial Disclosure Requirements

Financial Disclosure requirements are outlined in the US Food and Drug Administration Regulations, Financial Disclosure by Clinical Investigators (21 CFR Part 54). It is the Sponsor's responsibility to determine, based on these regulations, whether a request for Financial Disclosure information is required. It is the investigator's/subinvestigator's responsibility to comply with any such request.

The investigator/subinvestigator(s) agree, if requested by the Sponsor in accordance with 21 CFR Part 54, to provide his/her financial interests in and/or arrangements with the Sponsor to allow for the submission of complete and accurate certification and disclosure statements. The investigator/subinvestigator(s) further agree to provide this information on a Certification/Disclosure Form, commonly known as a financial disclosure form, provided by the Sponsor or through a secure password-protected electronic portal



Confidential

01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted  Confidential – Limited Access

40

Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

provided by the Sponsor. The investigator/subinvestigator(s) also consent to the transmission of this information to the Sponsor in the United States for these purposes. This may involve the transmission of information to countries that do not have laws protecting personal data.

8.3 Compliance with Law, Audit and Debarment

By signing this protocol, the investigator agrees to conduct the study in an efficient and diligent manner and in conformance with this protocol; generally accepted standards of Good Pharmacoepidemiology Practice and all applicable federal, state and local laws, rules and regulations relating to the conduct of the study.

The investigator also agrees to allow monitoring, audits, Institutional Review Board/Independent Ethics Committee review and regulatory agency inspection of study-related documents and procedures and provide for direct access to all study-related source data and documents.

The investigator agrees not to seek reimbursement from subjects, their insurance providers or from government programs for procedures included as part of the study reimbursed to the investigator by the Sponsor.

The Investigator shall prepare and maintain complete and accurate study documentation in compliance with Good Pharmacoepidemiology Practice, standards and applicable federal, state and local laws, rules and regulations; and, for each subject participating in the study, provide all data, and, upon completion or termination of the study, submit any other reports to the Sponsor as required by this protocol or as otherwise required pursuant to any agreement with the Sponsor.

Study documentation will be promptly and fully disclosed to the Sponsor by the investigator upon request and also shall be made available at the investigator's site upon request for inspection, copying, review and audit at reasonable times by representatives of the Sponsor or any regulatory agencies. The investigator agrees to promptly take any



Confidential

01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted  Confidential – Limited Access

Product: MK-3475

Protocol/Amendment No.: xxx

VEAP ID NO: 7577

Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

reasonable steps that are requested by the Sponsor as a result of an audit to cure deficiencies in the study documentation and worksheets/case report forms.

The investigator must maintain copies of all documentation and records relating to the conduct of the study in accordance with their institution's records retention schedule which is compliant with all applicable regional and national laws and regulatory requirements. If an institution does not have a records retention schedule to manage its records long-term, the investigator must maintain all documentation and records relating to the conduct of the study for 5 years after final report or first publication of study results, whichever comes later, per GPP guidelines. This documentation includes, but is not limited to, the protocol, worksheets/case report forms, advertising for subject participation, adverse event reports, subject source data, correspondence with regulatory authorities and IRBs/ERCs, consent forms, investigator's curricula vitae, monitor visit logs, laboratory reference ranges, laboratory certification or quality control procedures and laboratory director curriculum vitae. All study documents shall be made available if required by relevant regulatory authorities. The investigator must consult with the Sponsor prior to discarding study and/or subject files.

The investigator will promptly inform the Sponsor of any regulatory agency inspection conducted for this study.

Persons debarred from conducting or working on studies by any court or regulatory agency will not be allowed to conduct or work on this Sponsor's studies. The investigator will immediately disclose in writing to the Sponsor if any person who is involved in conducting the study is debarred or if any proceeding for debarment is pending or, to the best of the investigator's knowledge, threatened.

In the event the Sponsor prematurely terminates a particular study site, the Sponsor will promptly notify that site's IRB/IEC.



Confidential

01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted  Confidential – Limited Access

Product: MK-3475
Protocol/Amendment No.: xxx
VEAP ID NO: 7577
Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

According to European legislation, a Sponsor must designate an overall coordinating investigator for a multi-center study (including multinational). When more than one study site is open in an EU country, Merck, as the Sponsor, will designate, per country, a national principal coordinator (Protocol CI), responsible for coordinating the work of the principal investigators at the different sites in that Member State, according to national regulations. For a single-center study, the Protocol CI is the principal investigator. In addition, the Sponsor must designate a principal or coordinating investigator to review the study report that summarizes the study results and confirm that, to the best of his/her knowledge, the report accurately describes the conduct and results of the study in the study's final report. The Sponsor may consider one or more factors in the selection of the individual to serve as the Protocol CI and or CSR CI (e.g., availability of the CI during the anticipated review process, thorough understanding of study methods, appropriate enrollment of subject cohort, timely achievement of study milestones). The Protocol CI must be a participating study investigator.

8.5 Quality Management System

By signing this protocol, the Sponsor agrees to be responsible for implementing and maintaining a quality management system with written development procedures and functional area standard operating procedures (SOPs) to ensure that studies are conducted and data are generated, documented, and reported in compliance with the protocol, accepted standards of Good Pharmacoepidemiology Practice, and all applicable federal, state, and local laws, rules and regulations relating to the conduct of the study.

8.6 Data Management

The investigator or qualified designee is responsible for recording and verifying the accuracy of subject data. By signing this protocol, the investigator acknowledges that his/her electronic signature is the legally binding equivalent of a written signature. By entering his/her electronic signature, the investigator confirms that all recorded data have been verified as accurate.

For an outsourced study the institutional policies of the vendor should be followed for development of data management plans. However, the vendor should ensure compliance



Confidential

01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted Confidential – Limited Access

Product: MK-3475

Protocol/Amendment No.: xxx

VEAP ID NO: 7577

Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

with Good Pharmacoevidence Practice, and all applicable federal, state, and local laws, rules and regulations relating to the conduct of the study.

9 Publications

10 References

1. Kang SP, Gergich K, Lubiniecki GM, Alwis D, P D, Chen C, et al. Pembrolizumab KEYNOTE-001: an adaptive study leading to accelerated approval for two indications and a companion diagnostic. *Ann Oncol.* 2017 Jun 1;28(6):1388–98.
2. HAS. Commission de la Transparence. Avis du 3 mai 2017 Keytruda - réévaluation de l'ASMR pour l'indication mélanome [Internet]. [cited 2017 Oct 26]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15825_KEYTRUDA_PIC_REEV_Melanome_Avis1_CT15825.pdf
3. C HAS. Commission de la Transparence. Avis du 3 mai 2017 Keytruda - demande d'inscription de la spécialité Keytruda dans une nouvelle indication : cancer bronchique non à petites cellules [Internet]. [cited 2017 Oct 26]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15634_KEYTRUDA_PIC_EL_poumon_Avis3_modifie03052017_CT15634.pdf
4. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013 Apr 1;49(6):1374–403.
5. Korn EL, Liu P-Y, Lee SJ, Chapman J-AW, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-Analysis of Phase II Cooperative Group Trials in Metastatic Stage IV Melanoma to Determine Progression-Free and Overall Survival Benchmarks for Future Phase II Trials. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 1;26(4):527–34.
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0 [Internet]. [cited 2017 Oct 26]. Available from: <http://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/Globocan-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1-0-2012>
7. Institut national du cancer. Cancer du poumon non à petites cellules Formes localisées non opérables, localement avancées et métastatiques [Internet]. [cited 2017 Jun 22]. Available from: www.e-cancer.fr/content/download/63186/568797/file/RECOPNP10.pdf
8. ESMO. Cancer du poumon non à petites cellules : un guide pour les patients information basée sur les recommandations de l'ESMO [Internet]. [cited 2017 Jun 22]. Available from: <https://www.esmo.org/content/download/7250/143186/file/FR-Cancer-du-Poumon-non-a-Petites-Cellules-Guide-pour-les-Patients.pdf>
9. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruysscher D, Kerr KM, Peters S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep 1;25(suppl_3):iii27–iii39.
10. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1540–50.
11. HAS. La recommandation de prise en charge du mélanome par les nouvelles immunothérapies anti-PD1 opdivo et keytruda [Internet]. [cited 2017 Jun 22]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/la_recommandation_prise_en_charge_du_melanome_par_les_nouvelles_immunotherapies_anti-pd1_opdivo_et_keytruda.pdf
12. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 Aug 1;26(8):954–62.
13. Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, Basson M, Weill A, Ricordeau P, et al. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med Care.* 2016 Feb;54(2):188–94.



Confidential

01-Feb-2017 DB_TB7 Restricted Confidential – Limited Access

Product: MK-3475
 Protocol/Amendment No.: xxx
 VEAP ID NO: 7577
 Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

11 Appendices

11.1 Surgery codes for cancer used to identify stages IIIB unresectable patients.

11.1.1 Surgery codes for melanoma

MELANOMA	
Exérèse	QZFA001 - Exérèse de 2 à 5 lésions souscutanées susfasciales de moins de 3 cm de grand axe
	QZFA002 - Exérèse d'une lésion souscutanée susfasciale de moins de 3 cm de grand axe
	QZFA003 - Exérèse de lésion superficielle de la peau par excision de 6 zones cutanées ou plus de moins de 5 cm ²
	QZFA004 - Exérèse de lésion superficielle de la peau par excision d'une zone cutanée de 5 cm ² à 10 cm ²
	QZFA005 - Exérèse de 6 lésions souscutanées susfasciales ou plus de moins de 3 cm de grand axe
	QZFA007 - Exérèse de lésion souscutanée susfasciale de 3 cm à 10 cm de grand axe
	QZFA008 - Exérèse de lésion superficielle de la peau par excision d'une zone cutanée de moins de 5 cm ² , par technique chimiochirurgicale [technique de Mohs]
	QZFA010 - Exérèse tangentielle de 1 à 20 molluscum contagiosum
	QZFA011 - Exérèse de lésion superficielle de la peau par excision d'une zone cutanée de 10 cm ² à 50 cm ²
	QZFA013 - Exérèse de 1 à 5 lésions cutanées, par curetage
	QZFA015 - Exérèse tangentielle de 21 molluscum contagiosum ou plus
	QZFA021 - Exérèse tangentielle de 6 lésions cutanées ou plus
	QZFA022 - Exérèse de 6 lésions cutanées ou plus, par curetage
	QZFA024 - Exérèse de lésion souscutanée susfasciale de plus de 10 cm de grand axe
	QZFA026 - Exérèse de lésion superficielle de la peau par excision d'une zone cutanée de plus de 10 cm ² , par technique chimiochirurgicale [technique de Mohs]
	QZFA028 - Exérèse tangentielle de 1 à 5 lésions cutanées
	QZFA030 - Exérèse de lésion superficielle de la peau par excision d'une zone cutanée de plus de 200 cm ²
	QZFA031 - Exérèse de lésion superficielle de la peau par excision de 2 à 5 zones cutanées de moins de 5 cm ²
	QZFA033 - Exérèse de lésion superficielle de la peau par excision d'une zone cutanée de 5 cm ² à 10 cm ² , par technique chimiochirurgicale [technique de Mohs]
	QZFA035 - Exérèse de lésion superficielle de la peau par excision d'une zone cutanée de 50 cm ² à 200 cm ²
	QZFA036 - Exérèse de lésion superficielle de la peau par excision d'une zone cutanée de moins de 5 cm ²
	LCFA011 - Exérèse d'une lipomatose cervicale [de Launois-Bensaude]
	MJFA008 - Exérèse de lésion fasciale et/ou sousfasciale des tissus mous de la paume de la main
	NJFA002 - Exérèse de lésion fasciale et/ou sousfasciale des tissus mous de la plante du pied
	PDFA001 - Exérèse de lésion fasciale et/ou sousfasciale des tissus mous, sans dissection d'un gros tronc vasculaire ou nerveux
	PDFA002 - Exérèse de lésion fasciale et/ou sousfasciale des tissus mous, avec dissection de gros tronc vasculaire et/ou nerveux
	PDFA003 - Exérèse de lésion fasciale et/ou sousfasciale des tissus mous de la racine d'un membre, du pli du coude ou du creux poplité



Product: MK-3475
 Protocol/Amendment No.: xxx
 VEAP ID NO: 7577
 Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

11.1.2 Surgery codes for NSCLC

LUNG	
lobectomy	GFFA004 - Lobectomie pulmonaire avec résection-anastomose ou réimplantation de bronche, par thoracotomie GFFA006 - Lobectomie pulmonaire avec résection et remplacement prothétique de la veine cave supérieure, par thoracotomie GFFA008 - Lobectomie pulmonaire supérieure avec résection de côte et libération du plexus brachial, par thoracotomie GFFA009 - Lobectomie pulmonaire, par thoracotomie avec préparation par thoracoscopie GFFA013 - Lobectomie pulmonaire, par thoracotomie GFFA016 - Lobectomie pulmonaire avec résection-anastomose de la veine cave supérieure ou résection de l'oreillette gauche, par thoracotomie GFFA019 - Exérèse de lobe pulmonaire restant [Totalisation de pneumonectomie], par thoracotomie GFFA022 - Lobectomie pulmonaire avec résection d'organe et/ou de structure de voisinage, par thoracotomie GFFA026 - Lobectomie pulmonaire avec résection-anastomose de la bifurcation trachéale, par thoracotomie GFFA027 - Lobectomie pulmonaire avec résection de la paroi thoracique, par thoracotomie GFFA030 - Lobectomie pulmonaire supérieure avec résection de côte et libération du plexus brachial, par cervicothoracotomie GFFA033 - Lobectomie pulmonaire supérieure avec résection de côte, de vertèbre, de vaisseau subclavier, exérèse de noeud [ganglion] lymphatique cervical et libération du plexus brachial, par cervicothoracotomie
bilobectomy	GFFA010 - Bilobectomie pulmonaire avec résection de la paroi thoracique, par thoracotomie GFFA015 - Bilobectomie pulmonaire avec résection et remplacement prothétique de la veine cave supérieure, par thoracotomie GFFA018 - Bilobectomie pulmonaire, par thoracotomie GFFA023 - Bilobectomie pulmonaire avec résection-anastomose ou réimplantation de bronche, par thoracotomie GFFA031 - Bilobectomie pulmonaire avec résection-anastomose de la veine cave supérieure ou résection de l'oreillette gauche, par thoracotomie GFFA034 - Bilobectomie pulmonaire avec résection d'organe et/ou de structure de voisinage, par thoracotomie
pneumonectomy	GFFA001 - Pneumonectomie avec exérèse totale de la plèvre [Pleuropneumonectomie], par thoracotomie GFFA002 - Pneumonectomie avec résection et remplacement prothétique de la veine cave supérieure, par thoracotomie GFFA007 - Pneumonectomie avec résection d'organe et/ou de structure de voisinage, par thoracotomie GFFA011 - Pneumonectomie avec résection-anastomose de la bifurcation trachéale, par thoracotomie GFFA012 - Pneumonectomie, par thoracotomie avec préparation par thoracoscopie GFFA024 - Pneumonectomie, par thoracotomie GFFA025 - Pneumonectomie avec résection de la paroi thoracique, par thoracotomie GFFA028 - Pneumonectomie avec résection-anastomose de la veine cave supérieure ou résection de l'oreillette gauche, par thoracotomie



Product: MK-3475
 Protocol/Amendment No.: xxx
 VEAP ID NO: 7577
 Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

11.2 List of cancer treatment and CIP codes

	UCD CODES	CIP 13 CODES	Presentations	
Chemotherapy				
Pemetrexed	9311670	3400938308020	ALIMTA 100 mg Pdr sol dil perf 1Fl	
	9261771	3400956582532	ALIMTA 500 mg Pdr sol dil perf 1Fl	
	9417233	3400930055052	ARMISARTE 25 mg/ml S diluer perf Fl/4ml	
	9417256	3400930055083	ARMISARTE 25 mg/ml S diluer perf Fl/40ml	
	9417227	3400930055076	ARMISARTE 25 mg/ml S diluer perf Fl/20ml	
	9419309	3400930067352	PEMETREXED FRESENIUS KABI 100 mg Pdr sol dil perf Fl	
Bevacizumab	9419315	3400930067376	PEMETREXED FRESENIUS KABI 500 mg Pdr sol dil perf Fl	
	9261104	3400956620074	AVASTIN 25 mg/ml S diluer perf Fl/4ml	
temozolomide	9261110	3400956620135	AVASTIN 25 mg/ml S diluer perf Fl/16ml	
	9203058		TEMODAL 100 mg gélule	
	9330265		TEMODAL 140 MG Gélule	
	9330271		TEMODAL 180 MG Gélule	
	9203064		TEMODAL 20 mg gélule	
	9203070		TEMODAL 250 mg gélule	
	9203087		TEMODAL 5 mg gélule	
	9351586	3400930024003	TEMOZOLOMIDE ACCORD 100 mg Gél 5Sach/1	
		3400949641666	TEMOZOLOMIDE ACCORD 100 mg Gél 1Fl/5	
	9351592	3400930024027	TEMOZOLOMIDE ACCORD 140 mg Gél 5Sach/1	
		3400949641895	TEMOZOLOMIDE ACCORD 140 mg Gél 1Fl/5	
	9351600	3400930024041	TEMOZOLOMIDE ACCORD 180 mg Gél 5Sach/1	
		3400949642038	TEMOZOLOMIDE ACCORD 180 mg Gél 1Fl/5	
	9351617	3400930023976	TEMOZOLOMIDE ACCORD 20 mg Gél 5Sach/1	
		3400949641376	TEMOZOLOMIDE ACCORD 20 mg Gél 1Fl/5	
	9351623	3400930024065	TEMOZOLOMIDE ACCORD 250 mg Gél 5Sach/1	
		3400949642328	TEMOZOLOMIDE ACCORD 250 mg Gél 1Fl/5	
	9351646	3400930023952	TEMOZOLOMIDE ACCORD 5 mg Gél 5Sach/1	
		3400949641147	TEMOZOLOMIDE ACCORD 5 mg Gél 1Fl/5	
	9354053	3400926996420	TEMOZOLOMIDE MYLAN 100 mg Gél B/5	
	9354076	3400926996659	TEMOZOLOMIDE MYLAN 140 mg Gél B/5	
	9354082	3400926996888	TEMOZOLOMIDE MYLAN 180 mg Gél B/5	
	9354099	3400926996130	TEMOZOLOMIDE MYLAN 20 mg Gél B/5	
	9354107	3400926997021	TEMOZOLOMIDE MYLAN 250 mg Gél B/5	
		3400957711566	TEMOZOLOMIDE MYLAN 250 mg Gél Fl/5	
	9354113	3400926995829	TEMOZOLOMIDE MYLAN 5 mg Gél B/5	
	9372743	3400926785970	TEMOZOLOMIDE SUN 100 mg Gél Plq/5	
	9372766	3400926786113	TEMOZOLOMIDE SUN 140 mg Gél Plq/5	
	9372772	3400926786342	TEMOZOLOMIDE SUN 180 mg Gél Plq/5	
	9372789	3400926785741	TEMOZOLOMIDE SUN 20 mg Gél Plq/5	
	9372795	3400926786571	TEMOZOLOMIDE SUN 250 mg Gél Plq/5	
	9372803	3400926785512	TEMOZOLOMIDE SUN 5 mg Gél Plq/5	
	9348420	3400934716683	TEMOZOLOMIDE TEVA 100 mg Gél Fl/5	
	9350546	3400934716973	TEMOZOLOMIDE TEVA 140 mg Gél Fl/5	
	9350552	3400934717116	TEMOZOLOMIDE TEVA 180 mg Gél Fl/5	
	9348437		TEMOZOLOMIDE TEVA 20 MG Gélule	
	9348443	3400934717345	TEMOZOLOMIDE TEVA 250 mg Gél Fl/5	
	9348466	3400934716225	TEMOZOLOMIDE TEVA 5 mg Gél Fl/5	
	9350322		TEMOZOLOMIDE SANDOZ 100 MG Gélule	
	9350339		TEMOZOLOMIDE SANDOZ 140 MG Gélule	
	9350345		TEMOZOLOMIDE SANDOZ 180 MG Gélule	
	9350351		TEMOZOLOMIDE SANDOZ 20 MG Gélule	
	9350368		TEMOZOLOMIDE SANDOZ 250 MG Gélule	
	9350374		TEMOZOLOMIDE SANDOZ 5 MG Gélule	
	Targeted therapy			
	Vemurafenib		3400922087566	ZELBORAF 240 mg Cpr pell Plq/56
	Dabrafenib		3400927549670	TAFINLAR 50 mg Gél Fl/120



7 DB_TB7 Restricted Confidential – Limited Access

Product: MK-3475
 Protocol/Amendment No.: xxx
 VEAP ID NO: 7577
 Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx.xx

	UCD CODES	CIP 13 CODES	Presentations
		3400927549731	TAFINLAR 75 mg Gél Fl/120
Trametinib		3400927944352	MEKINIST 0,5 mg Cpr pell Fl/30
		3400927944703	MEKINIST 2 mg Cpr pell Fl/30
Cobimetinib	9412454	3400930037553	COTELLIC 20 mg Cpr pell 3Plq/21
	9407476	3400958900235	COBIMETINIB 20 mg Cpr pell Plq/63 [ATUc]
Binimetinib		3400959105349	BINIMETINIB 15 mg Cpr pell B/1 [ATUn]
Afatinib		3400927565649	GIOTRIF 20 mg Cpr pell Plq/28x1
		3400927565700	GIOTRIF 30 mg Cpr pell Plq/28x1
		3400927565878	GIOTRIF 40 mg Cpr pell Plq/28x1
		3400927565939	GIOTRIF 50 mg Cpr pell Plq/28x1
Gefetinib		3400939595078	IRESSA 250 mg Cpr pell Plq non préd/30
Erlotinib		3400936923461	TARCEVA 100 mg Cpr pell Plaq/30
		3400936923522	TARCEVA 150 mg Cpr pell Plaq/30
		3400936923232	TARCEVA 25 mg Cpr pell Plaq/30
Osimertinib	9416245	3400930047644	TAGRISSE 40 mg Cpr 30Plq/1
	9416251	3400930047651	TAGRISSE 80 mg Cpr pell 30Plq/1
Crizotinib		3400926762568	XALKORI 200 mg Gél Plq/60
		3400926762629	
		3400926762797	XALKORI 250 mg Gél Plq/60
Ceritinib	9410834	3400930015698	ZYKADIA 150 mg Gél 15Plq/10 (150)
	9403946	3400958937064	CERITINIB 150 mg Gél Plq/150 (3x50) [ATUc]
Alectinib		3400959101266	ALECTINIB 150 mg Gél B/1 [ATUn]
Brigatinib		3400959109941	BRIGATINIB 30 mg Cpr Plq/1 [ATUn]
		3400959110022	BRIGATINIB 90 mg Cpr Plq/1 [ATUn]
Encorafenib			
Nilotinib		3400949815845	TASIGNA 150 mg Gél Plq/28
		3400949815906	TASIGNA 150 mg Gél Plq/112
		3400921687552	TASIGNA 200 mg Gél Plaq/28
		3400921687613	TASIGNA 200 mg Gél 4Plq/28 (112)
		3400938278699	TASIGNA 200 MG (NILOTINIB) 1 BOITE DE 28, GELULES
		3400938278811	TASIGNA 200 MG (NILOTINIB) 1 BOITE DE 112, GELULES
		3400930124093	TASIGNA 50 mg Gél 3Plq/40 (120)
Imatinib		3400936224759	GLIVEC 100 mg Cpr pell Plq/60
		3400936224988	GLIVEC 400 mg Cpr pell Plq/30
		3400935849359	GLIVEC 100 MG (IMATINIB) 1 BOITE DE 120, GELULES
		3400935849410	GLIVEC 100 MG (IMATINIB) 1 BOITE DE 180, GELULES
		3400930074282	IMATINIB ARROW LAB 100 mg Cpr pell Plq/60
		3400930074404	IMATINIB ARROW LAB 400 mg Cpr pell Plq/30
		3400930062890	IMATINIB BGR 100 mg Cpr pell Plq/60
		3400930062968	IMATINIB BGR 400 mg Cpr pell Plq/30
		3400930026366	IMATINIB EG 100 mg Cpr pell Fl/60
		3400930026878	IMATINIB EG 400 mg Cpr pell Fl/30
		3400930057018	IMATINIB HCS 100 mg Cpr pell Plq/60
		3400930057063	IMATINIB HCS 400 mg Cpr pell Plq/30
		3400930067963	IMATINIB MYLAN 100 mg Cpr pell Plq/60x1
		3400930067970	IMATINIB MYLAN 400 mg Cpr pell Plq/30x1
		3400930021965	IMATINIB RANBAXY 100 mg Cpr pell Plq/60
		3400930022016	IMATINIB RANBAXY 400 mg Cpr pell Plq/30
		3400930048306	IMATINIB SANDOZ 100 mg Cpr pell Plq/60
		3400930048351	IMATINIB SANDOZ 400 mg Cpr pell Plq/30
		3400930057117	IMATINIB TEVA 100 mg Cpr pell Plq/60
		3400930057124	IMATINIB TEVA 400 mg Cpr pell Plq/30
	3400930063170	IMATINIB ZENTIVA 100 mg Cpr pell Plq/60	
	3400930063248	IMATINIB ZENTIVA 400 mg Cpr pell Plq/30	
	3400930059630	IMATINIB ACCORD 100 mg Cpr pell Plq/60x1	
	3400930059654	IMATINIB ACCORD 400 mg Cpr pell Plq/30x1	
	3400930076309	IMATINIB KOANAA 100 mg 1 boite de 60, comprimés pe	



7 DB_TB7 Restricted Confidential – Limited Access

Product: MK-3475
 Protocol/Amendment No.: xxx
 VEAP ID NO: 7577
 Epidemiology No.(PE Studies only): EP0xxxx,xx

	UCD CODES	CIP 13 CODES	Presentations
		3400930076347	IMATINIB KOANAA 400 mg 1 boîte de 30, comprimés pe
		3400930096833	IMATINIB CRISTERS 100 mg 1 boîte de 60, comprimés
		3400930096888	MATINIB CRISTERS 400 mg 1 boîte de 30, comprimés
Lorlatinib			
Immunotherapy			
Ipilimumab	9374067	3400958087875	YERVOY 5 mg/ml S diluer perf FI/40ml
	9374050	3400958087707	YERVOY 5 mg/ml S diluer perf FI/10ml
Nivolumab	9409469	3400955005797	OPDIVO 10 mg/ml S diluer perf FI/4ml
	9409452	3400955005803	OPDIVO 10 mg/ml S diluer perf FI/10ml
Pembrolizumab	9409535	3400955006558	KEYTRUDA 50 mg Pdr sol dil perf FI
Atezolizumab		3400959109590	ATEZOLIZUMAB 60 mg/ml S perf FI/1 [ATUn]



7 DB_TB7 Restricted Confidential – Limited Access