LES NOUVEAUX TRAITEMENTS DU MÉLANOME MALIN INOPÉRABLE OU MÉTASTATIQUE

• *Ce KCE has read for you a été préparé par Lorena San Miguel et Nadia Benahmed*

• *Publié le 23 mai 2016*

MESSAGES CLÉS

Le *Norwegian Knowledge Centre for the Health Services* a publié, en novembre 2015, une étude sur l'évaluation de l'efficacité et du rapport coût-efficacité de sept nouvelles molécules utilisées dans le traitement du mélanome malin inopérable ou métastatique chez l'adulte. Leur analyse porte sur les données de 17 essais cliniques contrôlés randomisés.

En ce qui concerne la survie globale (à 2 ans), le nivolumab ou le pembrolizumab en monothérapies, ainsi que les combinaisons nivolumab+ipilimumab, vemurafenib+cobimetinib et dabrafenib+trametinib ont les probabilités les plus élevées d'être supérieurs aux autres stratégies de traitement.

En ce qui concerne la sécurité, le nivolumab et le pembrolizumab ont la probabilité la plus faible d'effets indésirables sérieux, mais ceci s'appuie sur des éléments de preuve considérés comme de faible qualité.

L'évaluation du rapport coût-efficacité comprenant toutes les interventions montre que, selon la liste de prix actuellement en vigueur en Norvège, tous ces nouveaux traitements ont un ICER supérieur à 100 000 euros par QALY.

RÉSUMÉ DE LA PUBLICATION

• *Pike E, Torkilseng EB, Sæterdal I, Jimenez E, Odgaard-Jensen J, Harboe I, Klemp M. A health technology assessment of the new drugs for inoperable or metastatic malignant melanoma patients. Report from Kunnskapssenteret no. 22–2015. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, 2015.*

EN SAVOIR +

Qualité de la publication

La qualité de cette revue a été évaluée indépendamment par deux chercheurs du KCE à l'aide de l'outil AMSTAR ; le résultat obtenu est de 9/11.

Contexte

Le mélanome malin est un cancer rare, le plus agressif des cancers de la peau. Il touche une population relativement jeune et il est probable que son incidence augmente dans le futur.[1] Un patient atteint d'un mélanome de stade IV (métastatique) ou inopérable a une survie globale médiane entre 8 et 18 mois.[2] De nouvelles avancées sur le plan des approches pharmacologiques ont suscité l'espoir d'allonger cette survie. Néanmoins, l'évolution rapide des options innovantes mais onéreuses (en monothérapies ou en combinaisons) représente un véritable défi pour les décideurs.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité relative et le rapport coût-efficacité de sept nouveaux traitements pharmacologiques (cobimetinib, dabrafenib, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, trametinib et vemurafenib), en monothérapie ou en combinaison, chez des patients adultes présentant un mélanome inopérable ou métastatique.



Qu'est-ce que le *KCE has read for you*?
Le *KCE has read for you* résume une revue systématique ou une évaluation technologique, récemment publiée, de haute qualité et présentant un intérêt pour le système de santé belge. La publication originale a été évaluée et mise en perspective dans le contexte belge par des chercheurs du KCE.
Le *KCE has read for you* n'est pas basé sur une recherche originale conduite par le KCE.
Les détails méthodologiques peuvent être trouvés sur le site du KCE

EN SAVOIR +

Ce document contient:
- Les **messages clés** de la publication
- Une **mise en perspective** des apports de cette publication pour la prise de décisions **au niveau du système de santé belge**

Ce document ne contient pas:
- de recommandations
- de descriptions détaillées

Publication originale fiable:
La qualité de la méthodologie de la revue systématique a été évaluée à l'aide de l'outil AMSTAR

EN SAVOIR +

Méthodes

Une recherche systématique de la littérature portant sur des essais cliniques contrôlés randomisés (*Randomized Controlled Trials* – RCT) a été réalisée en septembre 2015.

Les risques de biais des essais retenus ont été évalués sur la base du manuel du *Norwegian Knowledge Centre for the Health Services* [3] ; les niveaux de preuve globaux pour chaque résultat évalué ont été assignés selon la méthodologie GRADE.

Chaque fois que des données étaient disponibles dans les RCT, les auteurs ont effectué des méta-analyses par paires de toutes les monothérapies ou combinaisons de traitements. Ils ont également réalisé des méta-analyses en réseau en utilisant la dacarbazine comme comparateur commun. Les différentes interventions thérapeutiques ont ensuite été classées en fonction de leur probabilité de donner les meilleurs résultats pour chaque paramètre.

Les résultats principaux sur lesquels porte l'évaluation de l'efficacité sont : la survie globale (*overall survival*), la survie sans progression (*progression free survival*), la qualité de vie liée à la santé (*health-related quality of life* - HRQoL) et la sécurité.

Pour l'évaluation économique, l'efficacité a été mesurée en gains d'années de vie ajustées en fonction de la qualité (*quality-adjusted life years* - QALY) ainsi qu'en gains d'années de vie (*life years gained* - LYG) à 10 ans.

Résultats

Les résultats de l'étude se basent sur 17 RCT menés chez des adultes atteints de mélanome malin inopérable ou métastatique.

Efficacité

Des preuves directes (comparaisons directes) en ce qui concerne la survie globale, la survie sans progression et les effets indésirables graves n'étaient disponibles que pour trois monothérapies (pembrolizumab versus ipilimumab et nivolumab versus ipilimumab). Ces comparaisons démontrent la supériorité du pembrolizumab et du nivolumab pour tous les paramètres (niveaux de preuves essentiellement modérés à élevés). Cinq comparaisons directes de thérapies combinées versus monothérapies ont également été trouvées, mais une seule inclut tous les paramètres d'intérêt. Dans tous les cas, les traitements combinés se sont révélés supérieurs.

Les preuves indirectes (méta-analyses en réseau avec la dacarbazine comme comparateur commun) démontrent que :

1. pour la survie globale, le nivolumab ou le pembrolizumab en monothérapie, et la combinaison nivolumab + ipilimumab, vemurafenib + cobimetinib et dabrafenib + trametinib ont une plus grande probabilité de résultats favorables par rapport à toutes les autres stratégies thérapeutiques (voir tableau 1 pour les résultats et les niveaux de preuve).

2. pour la survie sans progression, les combinaisons dabrafenib + trametinib et vemurafenib + cobimetinib ont les meilleures probabilités de bons résultats. Les niveaux de preuves de la plupart des comparaisons incluses dans la méta-analyse en réseau pour ce paramètre sont modérés ou élevés.

3. pour la qualité de vie liée à la santé, il a été impossible d'effectuer la méta-analyse en réseau suite au manque de données probantes.

Les prédictions du modèle de cohorte (Markov) donnent une survie médiane d'environ 12,5 mois avec l'ipilimumab et d'environ 19 mois avec le nivolumab, le pembrolizumab et la combinaison nivolumab + ipilimumab. Elle est d'environ 11 mois avec les inhibiteurs BRAF/MEK dabrafenib, vemurafenib et trametinib en monothérapie, et de 17,5 mois pour les combinaisons dabrafenib + trametinib et vemurafenib + cobimetinib.

À titre indicatif, la survie médiane pour la dacarbazine est de 9 mois. Ces prédictions sont toutefois basées sur certaines hypothèses (voir article complet pour les détails) et doivent donc être interprétées avec prudence.

Tableau 1: Rapports de risque (et 95% CI) pour la survie globale (OS) sur base des analyses par paires et de la méta-analyse en réseau (source: the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services report)

Intervention	HR vs dacarbazine (comparaison par paires)	HR vs dacarbazine (MA en réseau)	Classement	Niveau de preuves de la MA en réseau
Nivolumab	0,42 (0,30; 0,59)	0,45 (0,30; 0,71)	0,85	Modéré
Pembrolizumab	-	0,46 (0,26; 0,99)	0,81	Très faible
Nivolumab+Ipilimumab	-	0,48 (0,28; 0,90)	0,78	Faible
Vemurafenib+cobimetinib	-	0,50 (0,26; 0,96)	0,73	Modéré
Dabrafenib+trametinib	-	0,55 (0,37; 0,84)	0,68	Faible
Ipilimumab+Dacarbazine	0,72 (0,59; 0,88)	0,70 (0,47; 0,99)	0,41	Élevé
Ipilimumab	-	0,69 (0,44; 1,26)	0,40	Très faible
Ipilimumab+glycoprotein 100	-	0,72 (0,40; 1,55)	0,36	Très faible
Dabrafenib	0,77 (0,52; 1,14)	0,73 (0,49; 1,10)	0,35	Modéré
Trametinib	0,78 (0,57; 1,07)	0,78 (0,49; 1,22)	0,30	Faible
Vemurafenib	0,76 (0,63; 0,92)	0,77 (0,54; 1,10)	0,29	Modéré
Dacarbazine	-	1	0,05	-

MA : méta-analyse ; HR : rapport de risques (hazard ratio)

Sécurité

Malgré 16 RCT faisant état d'effets indésirables graves, il n'a pas été possible de tirer des conclusions claires au sujet de la sécurité des différentes stratégies thérapeutiques étant donné les niveaux de qualité faibles à très faibles des données disponibles.

Coût-efficacité

L'évaluation comprenant toutes les interventions montre que, aux prix affichés, toutes les interventions ont un rapport coût-efficacité différentiel (*incremental cost effectiveness ratio* - ICER) supérieur à 100 000 euros/QALY, et à 95 000 euros/LYG. Leur introduction en pratique clinique est donc susceptible d'entraîner un impact budgétaire considérable. Il sera probablement nécessaire d'obtenir des réductions de prix significatives pour atténuer cet impact.

CONTEXTE BELGE

En 2013, 2635 nouveaux diagnostics de mélanome malin ont été posés en Belgique (59% de femmes et 41% d'hommes), mais seuls 6% de ces patients auraient été éligibles pour les traitements étudiés dans cette revue (~158 patients/an). Le nombre global de décès dus au mélanome malin en Belgique en 2012 était de 291. [4]

Cinq des 7 traitements inclus dans la revue du *Norwegian Knowledge Centre for the Health Services* font déjà l'objet d'un remboursement en Belgique. Le trametinib est en cours de procédure à l'INAMI alors qu'aucune décision n'est prise à ce jour pour le cobimetinib.

Il serait intéressant de mener des recherches supplémentaires pour confirmer les données cliniques disponibles et pour évaluer l'impact de ces thérapies sur la qualité de vie en lien avec la santé et sur les profils de sécurité

RÉFÉRENCES

- *1. Belgian Cancer Registry. Cancer burden in Belgium 2004-2013, Belgian. Brussels 2015.*
- *2. Finn L, Markovic S N, Joseph R W. Therapy for metastatic melanoma: the past, present and future. BMC Medicine 2012; 10(23):1-10.*
- *3. Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten). Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten 3.2. rev. utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2013.*
- *4. Belgian Cancer Registry. Incidence Fact Sheets, Malignant Melanoma. Incidence Year 2013. 2015.*

a. Qu'est-ce que le *Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*?
Le *Norwegian Knowledge Centre for the Health Services* est un centre de recherche scientifique indépendant, placé sous la tutelle du Ministère norvégien de la Santé. Il a pour mission de soutenir le développement de la qualité dans les soins de santé.

b. Qu'est-ce que GRADE ?
GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) est un système d'évaluation de la qualité des preuves utilisée entre autres dans les revues systématiques.

Pour plus d'informations :
- le site web GRADE
- et le KCE process book