



HAL
open science

Étude comparative médico-économique des approches par chimiothérapie et des nouvelles thérapies anticancéreuses dans le mélanome de stade IIIC ou IV

Clément Charpentier

► **To cite this version:**

Clément Charpentier. Étude comparative médico-économique des approches par chimiothérapie et des nouvelles thérapies anticancéreuses dans le mélanome de stade IIIC ou IV. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03940262

HAL Id: dumas-03940262

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03940262>

Submitted on 16 Jan 2023

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE

par

Clément CHARPENTIER

Présentée et soutenue publiquement le 24 octobre 2022

Étude comparative médico-économique des approches par chimiothérapie et des nouvelles thérapies anticancéreuses dans le mélanome de stade IIIc ou IV

Présidente de jury et directrice de thèse : Madame le Professeur Brigitte DRENO

SOMMAIRE

. SOMMAIRE 2
. ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT 3
. ABREVIATIONS 4
. INTRODUCTION 5
. I. ASPECTS THEORIQUES ET MEDICAUX DANS LE MELANOME 8
. Aspects epidemiologiques 8
. Aspects genetiques et de biologie moleculaire 10
. II. ASPECTS THERAPEUTIQUES DANS LE MELANOME 13
. Molecules et techniques disponibles 13
. Prise en charge d'un patient au stade III 15
. Prise en charge d'un patient au stade IV 16
. Survie 17
. III. ASPECTS ECONOMIQUES DANS LE MELANOME 18
. Notions generales d'economie de la sante 18
. Introduction relative a la prise en charge du melanome 18
. Cas general des chimiotherapies 20
. Impact de l'arrivee des nouvelles therapies 21
. En vraie vie 26
. IV. MANUSCRIPT 29
. V. DISCUSSION ET CONCLUSION 45
. BIBLIOGRAPHIE 49
. ABSTRACT 54

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussigné Clément CHARPENTIER, déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sur toutes ses formes de support, y compris l'Internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

ABREVIATIONS

EMA.	European Medicines Agency
ERK.	Extracellular signal-Related Kinases
FDA.	US Food and Drug Administration
GHM.	Groupes homogènes de malade
ICER.	Incremental Costs-Effectiveness Ratio, <i>traduction de rapport coût-efficacité dans le langage médico-économique</i>
IMC.	Indice de Masse Corporelle
IV.	Intraveineux
LLC.	Leucémie Lymphoïde Chronique
LNH.	Lymphome Non Hodgkinien
LY.	Life-Year, <i>traduction d'année de vie gagnée dans le langage médico-économique</i>
MAP-kinases.	Mitogen-Activated Protein kinases
MEK.	Mitogen-activated Extracellular signal regulated Kinases
UV.	Ultra-Violets
OR.	Odds Ratio
PUVA.	Psoralène et Ultra-Violets A
RCP.	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
TDM.	Tomodensitométrie
TEP.	Tomographie par Émission de Positons

INTRODUCTION

Le mélanome, tumeur maligne développée aux dépens des mélanocytes majoritairement présents dans la peau, représente un enjeu majeur de santé publique. L'augmentation de 270 % de son incidence sur le dernier quart de siècle, aboutit en France à près de 8000 nouveaux cas par an soit une incidence de 14,2 pour 100,000 habitants selon les données de l'INCa. Il s'agit de l'augmentation la plus importante pour un cancer en France, cinquième cancer le plus fréquent chez l'homme et sixième chez la femme causant le décès de plus d'un millier de personnes chaque année. Cette croissance importante est la conséquence de modifications d'habitudes sociétales dont l'appétence pour l'exposition solaire intense et les cabines à UV chez une part non négligeable des jeunes gens, les modifications de lieu de vie pour des lieux où l'indice UV est important.

Les dépenses de santé n'ont jamais été aussi importantes alors que paradoxalement, on appelle à des contraintes budgétaires dans ce domaine. La population est vieillissante, ce qui engendre des coûts supplémentaires, avec une explosion des comorbidités en rapport notamment avec le syndrome métabolique, le manque d'activité physique, la pollution ou encore les maladies neurodégénératives. En parallèle, la prise en charge des maladies graves et/ou rares est devenue meilleure. Les médicaments utilisés sont de plus en plus onéreux même s'ils sont de plus en plus efficaces. En conséquence, il devient nécessaire d'évaluer, non plus uniquement l'efficacité de ces derniers, mais aussi leur efficience : c'est-à-dire le gain apporté par le développement d'une nouvelle molécule ou d'une nouvelle pratique plus coûteuse que l'ancienne. Aussi un des défis médico-économiques majeurs est-il d'analyser les médicaments, ou les pratiques de soins en général qui y sont liées, dont l'efficacité incrémentale n'augmenterait pas aussi vite que leur prix.

En 2018, James Allison et Tasuku Honjo obtiennent le prix Nobel pour une découverte médicale historique qui a profondément amélioré le pronostic de nombreux cancers cette dernière décennie et qui continuera de marquer ce siècle sur le plan thérapeutique. En effet dans son laboratoire texan, il montre en 1996 que le blocage d'une protéine à la surface des lymphocytes, le CTLA4, permet au système immunitaire de se débarrasser de cellules tumorales plus efficacement. En 2003, son équipe développe un anticorps monoclonal, un anti-CTLA4 chez l'humain, autorisé par la FDA en 2011 : l'ipilimumab. Parallèlement, à Tokyo, Tasuku Honjo travaille sur une autre protéine, le PD1 : le pembrolizumab est mis sur le marché en 2014, approuvé lui-aussi par la FDA et l'EMA. Les résultats apparaissent faibles au début avec

un gain de survie de 4 mois pour les patients traités par ipilimumab (contre 6 mois sous chimiothérapie classique). Cependant, les données de suivi montrent une survie prolongée chez presque un quart des patients au-delà de 3 ans ce qui est une révolution pour un cancer au pronostic très sombre qu'était le mélanome avant 2010. Sorti sur le marché plus tardivement, le nivolumab est encore plus efficace, avec les trois quarts des patients encore en vie un an après le début du traitement. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾ Parallèlement au développement de l'immunothérapie, une autre approche par anti-BRAF et anti-MEK (thérapie ciblée) ciblant une voie particulière de signalisation pro-oncogène, dite des MAP-Kinases a été approuvée par les autorités de santé.

Le coût de l'ipilimumab, des deux anti-PD1 (pembrolizumab et nivolumab) est de près de 5000 € par mois pour l'immunothérapie et 15 000 € par mois pour la thérapie ciblée, uniquement limité au traitement, pour une durée qui n'est toujours pas limitée. Dans ces conditions budgétaires de plus en plus contraintes, comment réfléchir à apporter le meilleur gain possible aux patients tout en dépensant l'argent contraint du contribuable de la manière la plus efficiente possible ?

Kenneth J. Arrow, économiste américain, prix Nobel d'économie en 1972 développe une partie de la réponse en 1963 dans *The American Economic Review* sous le nom de « Uncertainty and the welfare economics of medical care » en dessinant les contours de ce qu'on appelle aujourd'hui l'économie de la santé, car il considère que la santé est un bien. Il se demande quelle est la demande de soins, quelle est l'offre de soin et qui est l'intermédiaire ?⁽⁴⁾ Ces questions primordiales sont donc soulevées pour la première fois à cette échelle. En 1999, dans la revue *Journal d'économie médicale*, T. Lebrun dit à propos des nouvelles thérapies innovantes qu'il faut « dans le contexte de l'allocation optimale des ressources, inventer des méthodologies permettant de procéder à cette allocation optimale ». Ces travaux en termes d'économie de la santé se sont progressivement développés à partir des années 2000. Il faut bien entendu attendre la sortie des nouvelles thérapies innovantes contre le mélanome pour en voir paraître les premiers articles fondateurs.

Dans cet esprit d'analyse médico-économique, nous avons décidé de mener un travail monocentrique, au sein du service d'onco-dermatologie du CHU de Nantes afin d'étudier les coûts relatifs à l'arrivée des nouveaux traitements anticancéreux dans le mélanome (les immunothérapies dont l'ipilimumab, le nivolumab et le pembrolizumab ainsi que les thérapies ciblées dont le vémurafénib avec le cobimétinib et le drabrafénib avec le tramétinib). Dans un objectif d'analyse de nos pratiques, nous avons comparé ces coûts à ceux engagés par la prise

en charge par chimiothérapie dans le même contexte. Un très large bassin de population est pris en charge au CHU de Nantes et c'est la raison pour laquelle nous nous sommes limités à ce dernier. L'objectif de cette étude est de montrer que l'arrivée des nouvelles thérapies anticancéreuses dans le mélanome n'a pas un impact financier aussi important que ce qui est communément admis.

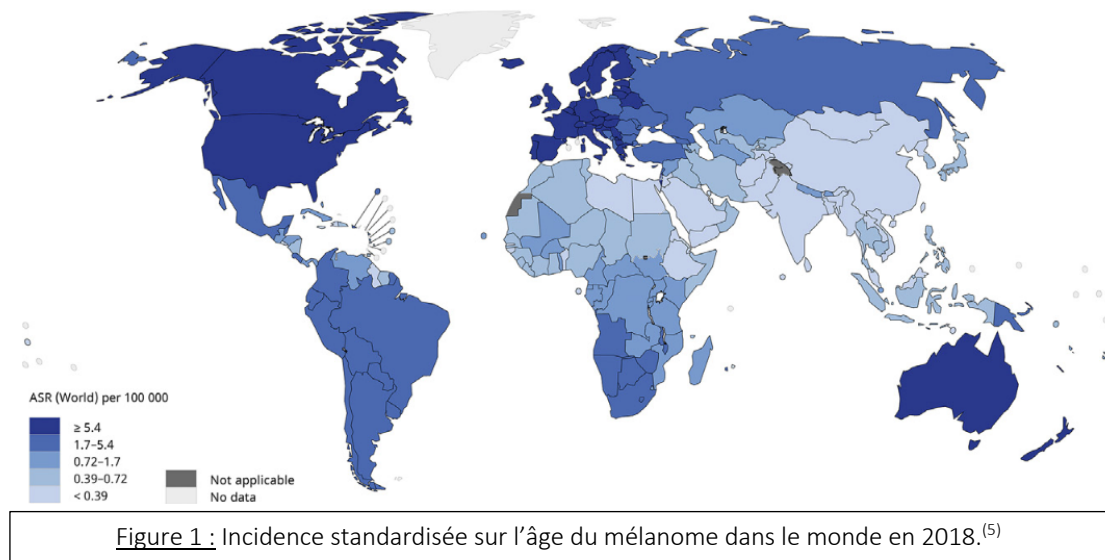
I. Aspects théoriques et médicaux dans le mélanome

1. Aspects épidémiologiques

1) A l'échelle d'une population

L'incidence du mélanome ne cesse d'augmenter depuis les années 1960 (+ 270 % en 30 ans), en particulier aux USA, en Europe et en Australie. C'est le 5^e cancer chez l'homme (5 % de tous les cancers confondus) et le 6^e chez la femme (4 %). Près d'un caucasien sur 50 en développera un dans sa vie. L'incidence en 2007 est de 20,1 pour 100,000 (contre 14,2 en France), il existe par ailleurs un gradient Nord-Sud assez marqué en Europe (environ 50 pour 100,000 en ce qui concerne l'Australie, 6 pour 100,000 en ce qui concerne l'Italie).⁽⁵⁾⁽⁶⁾ Le diagnostic est porté à 57 ans en moyenne, avec une majorité d'hommes (sex ratio de 1,5).⁽⁷⁾

[Figure 1]



2) Facteurs de risque

En ce qui concerne les risques extrinsèques, l'exposition solaire joue le plus grand rôle, en particulier l'exposition intermittente et les coups de soleil dans l'enfance. Les UV artificiels, en cabine à UV notamment, mais y compris ceux utilisés en PUVAthérapie⁽⁸⁾, présentent un risque (OR à 1,16 pour les cabines à UV sur le risque de mélanome).⁽⁹⁾ On remarque que dans la tranche d'âge 15-50 ans, l'incidence chez les femmes est supérieure à l'homme aux États-Unis supposant un lien de causalité avec les UV artificiels utilisés à visée esthétique. En effet, un peu moins d'un tiers des américaines de cet âge utiliserait les UV artificiels dans ce but, et la moitié de manière fréquente.⁽⁷⁾⁽¹⁰⁾ Ces données sont probablement superposables aux populations européennes, bien que moins étudiées. En Italie, par exemple, l'exposition solaire

est associée à 3,8 % des cas de mélanome et particulièrement chez la femme jeune.⁽¹¹⁾ De plus, on sait qu'il existe des différences comportementales entre les deux sexes en ce qui concerne la protection solaire : les femmes préférant l'utilisation d'écrans solaires, alors que les hommes ont tendance à plutôt à porter des vêtements longs ou à rester à l'ombre.⁽¹²⁾

En ce qui concerne les risques intrinsèques, ce sont les naevi qui constituent la plus grande inquiétude. Leur taille, leur nombre et leur atypicité sont autant de facteurs de risque de développer un mélanome, qui est 7 fois supérieur lorsque le nombre de naevi est plus élevé que 100 par exemple.⁽¹³⁾ Dix pour cent des caucasiens présentent par ailleurs des naevi atypiques.⁽⁷⁾ Environ 10 % des mélanomes surviennent dans des familles avec une histoire carcinologique semblable. Les mutations de CDKN2A, CDK4, RB1 ou MITF sont beaucoup plus rares.⁽¹⁴⁾ L'immunosuppression joue certainement un rôle.⁽¹⁵⁾

Il est vrai que les mélanomes sont plutôt rares dans les populations à peau foncée, le risque étant divisé par 10 environ, mais ces dernières n'en sont pas exemptes, en particulier les mélanomes muqueux ou acrolentigineux. De plus, on sait que le pronostic de ces patients est plus sombre.⁽⁷⁾

La mutation la plus connue, impliquée dans les mélanomes familiaux, est CDKN2A, résultant dans une perte de fonction régulatrice de p16. Une mutation similaire, CDK4, a elle-aussi été identifiée. Bien que le risque soit plutôt faible en présence des mutations BRCA1 et 2, p53 et RB1, il est tout de même présent. Enfin, le *xeroderma pigmentosum*, une maladie avec défaut de réparation de l'ADN, rencontre un risque multiplié par 1000 pour l'apparition de carcinomes cutanés (entre 700 et 4800) et de mélanome (entre 370 et 2300), en particulier chez les très jeunes patients.⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾

Un antécédent de mélanome est en soi un sur-risque d'en avoir un autre, et c'est d'autant plus vrai dans l'année suivant le diagnostic. Ce dernier est aussi présent pour d'autres types de cancer comme les autres carcinomes cutanés mais aussi les hémopathies de type LLC ou LNH par exemple.⁽¹⁸⁾

3) Projections

En 2011, un peu plus de 65000 cas de mélanomes ont été signalés dans le monde, soit une incidence de 19,7 pour 100,000 habitants. Cette dernière a doublé entre 1982 et 2011 ce qui fera environ 112000 nouveaux cas de mélanome détectés en 2030. On peut tenter de transposer ces chiffres à la France puisque cette dernière présente une évolution et une incidence proches. Un peu moins de 10000 décès liés au mélanome y seront recensés par an.⁽¹⁹⁾

2. Aspects génétiques et de biologie moléculaire

Le gène BRAF est situé sur le chromosome 7q34 et code pour une sérine-thréonine kinase cytoplasmique activant la voie de signalisation des MAP kinases ou *Mitogen-Activated Protein kinase*. Lorsque cette voie est dérégulée, il en résulte une prolifération cellulaire accélérée et incontrôlée, une résistance à l'apoptose et une progression tumorale.

La mutation activatrice la plus fréquente (environ 90 %) de BRAF est la mutation T1799A (transversion d'un T en A au nucléotide 1799) résultant de la substitution d'une valine à un acide glutamique en position 600 de la séquence protidique, soit V600E. D'autres mutations comme V600K, associée à une mortalité supérieure, V600M, V600R, V600D ou V600G sont plus rares.⁽²⁰⁾ Cette mutation est présente dans 7 à 8 % de tous les cancers, majoritairement dans les cancers papillaires de la thyroïde (45 %) et le mélanome (40 à 60 %). On retrouve cette mutation à la marge dans les cancers ovariens (35 %), les gliomes de type astrocytome pilocytique (60-80 %), les cancers colorectaux (5-15 %), les cancers non à petites cellules (1 à 3 %), les carcinomes hépatobiliaires (0 à 23 %) ou encore dans les leucémies à tricholeucoytes.⁽²¹⁾

Dans le mélanome, les mutations de BRAF, et de NRAS (15-25 % des mélanomes), sont communes. Elles sont mutuellement exclusives. Cette mutation est associée à une exposition solaire intermittente, aux patients plus jeunes (en-dessous de 55 ans). Les données scientifiques sont insuffisantes pour corréler la mutation à une évolution métastatique particulière. En revanche, la mutation BRAF n'est présente quasi-exclusivement que dans les mélanomes cutanés, principalement sur le tronc (63,9 %), les ceintures (50 %), plus rarement sur les extrémités. Les mélanomes uvéaux ne présentent jamais la mutation BRAF.⁽²¹⁾

La recherche de la mutation peut s'effectuer par méthode immunohistochimique, mais cette dernière a rapidement été supplantée par la recherche génétique par biologie moléculaire du fait d'une plus grande sensibilité, d'autant qu'une plus faible quantité de matériel est nécessaire.⁽²¹⁾ Cependant, dans les situations où un traitement doit être instauré très rapidement, l'immunohistochimie peut avoir sa place, à ne considérer qu'en cas de positivité bien sûr. Elle ne détecte que la mutation V600E de BRAF.⁽²²⁾

Par ailleurs, la mutation de c-KIT est présente dans moins de 1 % des mélanomes, en particulier les mélanomes muqueux ou des extrémités.⁽¹⁴⁾

II. Aspects thérapeutiques dans le mélanome

1. Molécules et techniques disponibles

1) L'ipilimumab

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal humain anti-CTLA4, dirigé contre l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique. Son action entraîne l'activation des lymphocytes T en bloquant le signal inhibiteur véhiculé par CTL4, leur prolifération et leur infiltration dans la tumeur.

Ce dernier est indiqué dans le traitement des patients atteints de mélanome avancé ou de carcinomes à cellules rénales, seul ou en association au nivolumab. La dose recommandée, dans le mélanome avancé, est de 3 mg/kg IV, toutes les 3 semaines pour un total de 4 cures, associée au nivolumab à la dose de 1 mg/kg. Ensuite une phase de monothérapie par nivolumab est possible. Cette pratique possède l'AMM pour les patients atteints d'un mélanome métastatique, en bon état général, sans lésion cérébrale.

Les effets secondaires sont très fréquents et le plus souvent d'ordre immunologique : des effets digestifs dans 30 % des cas dont des colites, une atteinte hépatique dans 5 % des cas avec cytolysse ou hépatite aiguë, une atteinte cutanée importante dans plus de 40 % des cas avec des cas décrits de nécrolyse épidermiques toxiques, des neuropathies sensitives ou motrices (< 5 %), des néphrites, pneumopathies inflammatoires, pancréatite, myocardites non-infectieuses, hypophysites, thyroïdites...⁽²³⁾

De l'étude MDX010-20 qui a montré initialement une survie supérieure à un an chez un cinquième des malades à l'étude de J. Larkin du Royal Marsden NHS Foundation Trust en 2019 montrant une survie supérieure à cinq ans chez un quart des malades, l'efficacité de ce traitement a longuement été étudiée et a été largement démontrée.⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾

2) Les immunothérapies anti-PD1

Les anti-PD1 disponibles dans la prise en charge du mélanome sont au nombre de deux : le nivolumab et le pembrolizumab. Il s'agit d'anticorps monoclonaux humains de type IgG4 ciblant le récepteur PD1 et bloquant sa liaison avec les ligands PDL1 et PDL2 (ce qui induit normalement une régulation négative des cellules T).

Le nivolumab est aussi indiqué en traitement adjuvant dans le mélanome, pour les cancers bronchiques non à petites cellules, le carcinome à cellules rénales, le carcinome urothélial, le lymphome de Hodgkin, les cancers épidermoïdes cutanés ou ORL. La posologie est de 240 mg toutes les deux semaines ou 480 mg toutes les quatre semaines. Les effets secondaires sont superposables à l'ipilimumab mais avec une fréquence bien inférieure.⁽²³⁾ L'efficacité thérapeutique n'est plus à redire non plus avec une médiane de survie sans

progression de 1 an en combinaison avec l'ipilimumab initialement voire même 5 ans selon la même étude de Larkin.⁽²⁶⁾ L'efficacité du nivolumab seul n'est pas nulle non plus avec une médiane de survie de près de 3 ans et demi lorsqu'il est utilisé seul.⁽²⁵⁾

En ce qui concerne le pembrolizumab, les informations valables sur le nivolumab le sont aussi pour lui. La différence réside dans la posologie qui est de 200 mg toutes les trois semaines ou 400 mg toutes les six semaines. [Tableau I]

Associations	Dosage	Mode de prise	Prix journalier
Ipilimumab	3 mg/kg	4 injections espacées de 3 semaines	546,67 €
Nivolumab	240 mg	Toutes les 2 semaines	173,58 €
	480 mg	Toutes les 4 semaines	
Pembrolizumab	200 mg	Toutes les 3 semaines	246,91 €
	400 mg	Toutes les 6 semaines	

Tableau I : Tableau comparatif des différentes immunothérapies utilisées dans le mélanome

3) Les anti-BRAF et anti-MEK

Il existe actuellement trois anti-BRAF : le vémurafénib, le dabrafénib et l'encorafénib. Ils agissent comme des inhibiteurs de la sérine-thréonine kinase BRAF. En effet, la mutation du gène BRAF induit une activation constitutive des protéines BRAF ce qui rend possible la prolifération cellulaire en l'absence de facteurs de croissance. Il leur est souvent associé un anti-MEK : le cobimétinib, le tramétinib et le binimétinib qui sont des inhibiteurs réversibles bloquant la voie des MAP-kinases en ciblant MEK1 et MEK2 ce qui aboutit à l'inhibition de la phosphorylation de ERK1 et ERK2. L'étude coBRIM a démontré une survie médiane sans progression d'un peu plus d'un an pour l'association vémurafénib et cobimétinib, celle du Pr Caroline Robert concernant l'association dabrafénib et tramétinib un taux de survie de 72 % à un an de traitement et enfin l'étude COLOMBUS un survie médiane sans progression de près de 15 mois pour la dernière association.⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾ [Tableau II]

Associations	Molécules	Dosage	Mode de prise	Prix journalier	Prix journalier de l'association
	Vémurafénib	1920 mg par jour	En continu	233,82 €	412,95 €

Association vémurafénib et cobimétinib	Cobimétinib	60 mg par jour	3 semaines sur 4	188,13 €	
Association dabrafénib et tramétinib	Dabrafénib	300 mg par jour	En continu	182,17 €	362,10 €
	Tramétinib	2 mg par jour	En continu	178,93 €	
Association encorafénib et binimétinib	Encorafénib	450 mg par jour	En continu	191,42 €	375,18 €
	Binimétinib	45 mg par jour	En continu	183,76 €	

Tableau II : Tableau comparatif des différentes thérapies ciblées utilisées dans le mélanome

4) Chimiothérapies dans le mélanome

Plusieurs chimiothérapies ont été utilisées dans le mélanome avec des taux de réponses médiocres. La dacarbazine en fait partie, c'est un agent cytostatique par inhibition de la croissance cellulaire indépendamment du cycle cellulaire et inhibition de l'ADN, associé à un effet alkylant. Les effets secondaires sont essentiellement cytopéniants. D'autres chimiothérapies sont aussi utilisées comme le témozolomide avec le même succès mitigé.

2. Prise en charge d'un patient présentant un mélanome au stade III

1) La technique du ganglion sentinelle avant l'arrivée des nouvelles thérapies

La réalisation de la technique du ganglion sentinelle n'était que peu fréquemment réalisée. En effet, en cas de positivité et réalisation d'un curage, on s'assurait d'un meilleur contrôle local de la maladie avec une augmentation de la survie sans récurrence mais sans modifier la survie globale *in fine*. Avant l'arrivée des nouvelles thérapies, le curage complémentaire à une technique positive du ganglion sentinelle n'était pas supérieure à un suivi simple, au prix, en plus, de lymphœdèmes parfois très gênants, ou d'autres complications.⁽³⁰⁾⁽³¹⁾ Toutefois, les nouvelles études concernant les thérapies ciblées et immunothérapies en adjuvant ont rebattu les cartes.

2) La technique du ganglion sentinelle après l'arrivée des nouvelles thérapies

En cas de positivité de la technique du ganglion sentinelle, il n'existe pas d'indication systématique à réaliser un curage et ce dernier sera à discuter au cas par cas en RCP.⁽³²⁾ Avant de réfléchir à la suite de la prise en charge, la mutation de BRAF sera à rechercher. Dans tous les cas, de l'immunothérapie de type PD1 (nivolumab ou pembrolizumab) est recommandée en adjuvant.⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³²⁾ En présence d'une mutation de BRAF, l'association dabrafénib et

trametinib s'ajoute à l'arsenal thérapeutique sans qu'il soit possible de recommander l'un ou l'autre des traitements en l'absence de données solides.⁽³⁵⁾⁽³²⁾ C'est d'ailleurs aussi le cas entre le nivolumab et le pembrolizumab. Dans tous les cas, l'interféron n'a plus sa place dans cette prise en charge. La durée du traitement adjuvant est de un an. La surveillance par imagerie sera faite tous les 3 ou 6 mois par scanner corps entier ou TEP.⁽³²⁾

3. Prise en charge d'un patient présentant un mélanome métastatique ou non résecable

La prise en charge, comme celle de tout cancer avancé, doit être discutée en RCP avec le dispositif d'annonce et la mise à disposition de soins de support ainsi qu'une coordination ville-hôpital. Ensuite, on s'attardera à remettre au patient son plan personnalisé de soins, comme dans tous les cancers. Par ailleurs, à chaque fois que cela est pertinent et possible, il faudra informer le patient de la possibilité de conservation de ses gamètes. La prise en charge thérapeutique ne pourra débuter qu'après la recherche de la mutation BRAF V600.⁽²²⁾

En son absence, on proposera au patient un traitement par immunothérapie de type anti-PD1 voire une association de nivolumab et d'ipilimumab s'il est en bon général avec peu de comorbidités. En cas de réponse complète cliniquement et par imagerie à 6 mois, on pourra discuter l'arrêt de traitement en RCP et avec le patient. En cas de réponse partielle avec stabilisation prolongée au-delà de 6 mois, il conviendra de ré-évaluer la balance bénéfique/risque de la poursuite éventuelle du traitement ou de son arrêt avec la destruction des cibles résiduelles. En cas d'échec du traitement, l'ipilimumab peut théoriquement être utilisé mais les chimiothérapies cytotoxiques sont le plus souvent proposées si l'état général du patient le permet. En fonction de son souhait et de son état clinique, on pourra éventuellement discuter l'arrêt de traitement.⁽²²⁾

En cas de mutation, ce sont bien sûr les associations d'anti-BRAF et d'anti-MEK qui seront à utiliser. Toutefois, en cas d'évolutivité lente et de masse tumorale limitée, on pourra parier sur l'immunothérapie de type anti-PD1. En cas d'échec des anti-BRAF et anti-MEK, on discutera une seconde d'immunothérapie de type anti-PD1, voire ensuite l'ipilimumab ou les chimiothérapies cytotoxiques.⁽²²⁾

Dans les cas d'une métastase unique ou de métastases peu nombreuses, il conviendra, chaque fois que cela est possible, en RCP, de proposer une technique destructrice de la cible, soit par chirurgie, par radiothérapie ou d'autres techniques ablatives. Sur avis d'expert, un traitement systémique peut être proposé initialement afin d'en réduire le volume. Pour ce qui

est des métastases cérébrales, jusqu'à 5, en fonction de leurs tailles, le traitement de référence est le traitement local destructeur par chirurgie ou stéréotaxie. Les inhibiteurs des MAP kinases sont à arrêter de 1 à 3 jours avant et de 1 à 3 jours après l'irradiation conventionnelle (ce délai est rapporté à 1 jour en cas de radiothérapie stéréotaxique). Toutefois, si la symptomatologie ou le risque éventuel est important, une procédure ablative peut être tentée dans tous les cas, après accord en RCP. Par ailleurs, la radiothérapie panencéphalique est à garder pour les situations palliatives symptomatiques, et n'est que très rarement indiquée.⁽²²⁾

Il est à noter de plus que du fait des innovations thérapeutiques grandissantes, il conviendra d'envisager systématiquement un essai. Par ailleurs, l'avis d'un oncogériatre pourra être demandé au-delà de 75 ans.

4. Survie

Avant 2000, la survie du mélanome était de 92,5 % à 5 ans pour le stade I, 74,8 % pour le stade II, 49 % pour le stade III et entre 6 et 17,9 % pour le stade IV. La mortalité était largement supérieure pour les mélanomes de primitif muqueux ou de primitif inconnu.⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾ La médiane de survie était de 7,5 mois pour les stades métastatiques.

On estime le nombre d'années de vie perdues entre 15 et 20 selon le sexe et le pays concerné : 19,9 ans pour les Australiens et 22,7 ans pour les Australiennes, 17,9 ans pour les Américains et 20,6 ans pour les Américaines, 18,8 ans pour les Français et 23,1 ans pour les Françaises par exemple.⁽³⁸⁾

III. Aspects économiques dans le mélanome

1. Notions générales d'économie de la santé

L'évaluation économique des prises en charge médicales est étudiée depuis la fin des années 1970 mais prend un réel essor depuis les années 2000. Schématiquement, on évalue les programmes de santé selon s'ils sont efficaces ou non, ou si l'augmentation des coûts (ou « coût incrémentiel ») est parallèle à l'augmentation de gain en terme de survie pour prendre un exemple brut (mais qui nous intéresse particulièrement dans la prise en charge du cancer). Ici, les coûts s'entendent largement puisqu'il ne s'agit pas uniquement de l'argent dépensé pour le malade mais aussi le temps médical et paramédical utilisé par exemple. Il en découle une analyse dite « coût-efficacité » ou « coût-utilité » selon les déterminants de santé étudiés. (39)(40)

Dans une étude « coût-efficacité », on compare les coûts aux résultats obtenus. Dans le cadre des maladies graves, il est ainsi très courant de déterminer le coût nécessaire à une année de vie gagnée.⁽⁴¹⁾ Dans une étude « coût-utilité », on quantifie l'« utilité » par la quantité d'années de vie que les patients seraient prêts à échanger contre une vie plus courte mais de meilleure qualité (on comprend le concept clairement lorsqu'on parle d'oncologie). En anglais, on désigne cela par *QALY*, soit *Quality Adjusted Life Years*. Ce type d'étude tend à remplacer les études « coût-efficacité » puisque ces dernières se rapportent à l'espérance de vie brute, sans correction de l'état général et des symptômes : il s'agit en fait plus d'un débat philosophique de savoir si l'on veut proposer au patient une espérance de vie la plus longue possible ou bien celle qui lui apportera le moins de désagréments majeurs. ⁽⁴⁰⁾

Il existe par la suite une notion dite « *willingness to pay* » ou consentement à payer. Elle correspond au prix maximal qu'un consommateur est prêt à payer pour l'acquérir. Cette donnée a été adaptée au monde de la santé car il est malaisé de l'appliquer tel quel. Cette approche monétaire est calculée selon deux aides : l'observation des arbitrages monétaires étatiques et d'autre part la méthode d'évaluation contingente consistant à l'évaluation d'un marché fictif. ⁽³⁹⁾

2. Introduction relative à la prise en charge du mélanome

Le coût de la prise en charge du mélanome est de 3,3 milliards par an aux Etats-Unis, il s'agit en effet du 5^e cancer en terme d'incidence. On sait par ailleurs que l'incidence du mélanome ne cesse de croître puisqu'il a doublé entre 1982 et 2011. Il est par ailleurs prévu une augmentation des nouveaux cas de mélanome en 2030, soit environ 112 000 nouveaux cas

par an, correspondant là-aussi à un doublement voire à un triplement de son incidence, et donc de son coût global parallèlement. (19) [Figure 2] [Figure 3]

FIGURE 1. Observed and projected age-adjusted melanoma incidence and mortality rates, by sex and race — United States, 1982–2030*

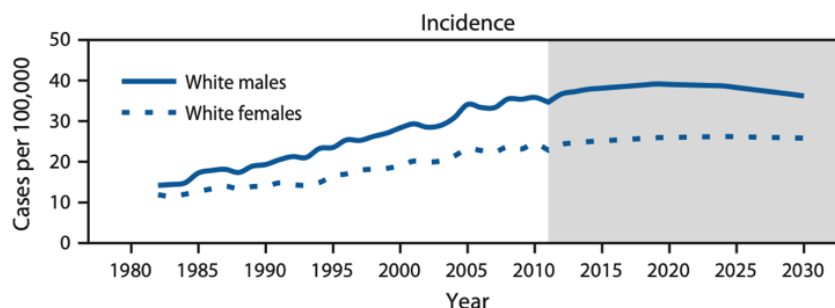


Figure 2 : Incidence et projection d'incidence du mélanome depuis 1980 jusqu'en 2030 aux USA⁽¹⁹⁾

FIGURE 2. Annual observed and projected number of new melanoma cases among whites — United States, 2011–2030

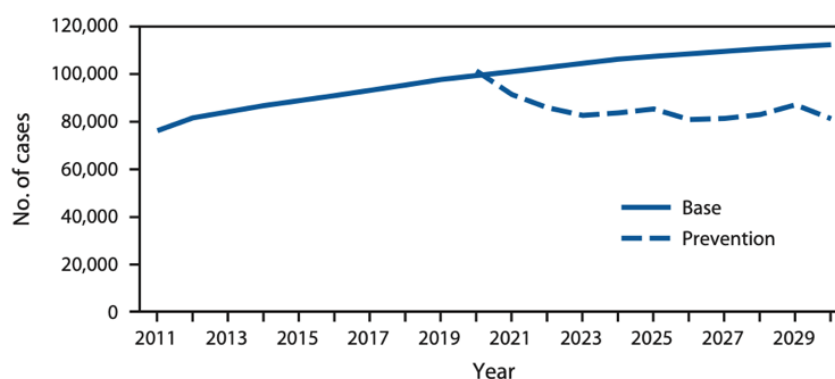


Figure 3 : Nouveaux cas de mélanome depuis 1980 et prédiction jusqu'en 2030 aux USA⁽¹⁹⁾

En 1998, la majeure partie des coûts concernant le mélanome était liée à la prise en charge des stades avancés avec un peu plus de 300 millions de dollars annuellement aux Etats-Unis pour les stades IV et un peu plus de 190 millions de dollars annuellement pour les stades III (560 millions pour l'ensemble des patients atteints de mélanome), soit un coût moyen de 40,000 dollars par patient pour les stades III et IV. Pour les stades III, il s'agissait essentiellement du coût de l'interféron et pour les stade IV, la prise en charge palliative (200 millions de dollars par an).^{(42) (43)} En l'absence d'intervention drastique, le coût annuel de prise en charge va lui-aussi augmenter avec un coût estimé de 1,6 milliards de dollars de prise en charge, rien que pour les nouveaux cas détectés (contre 457 millions aujourd'hui). Il est à noter qu'une campagne de prévention efficace permettrait d'en diminuer 20 % des nouveaux cas, ce qui

représente un coût épargné de près de 3 milliards de dollars sur les 10 prochaines années.⁽¹⁹⁾

[Figure 4]

FIGURE 3. Annual observed and projected cost of treating new melanoma cases among whites — United States, 2011–2030

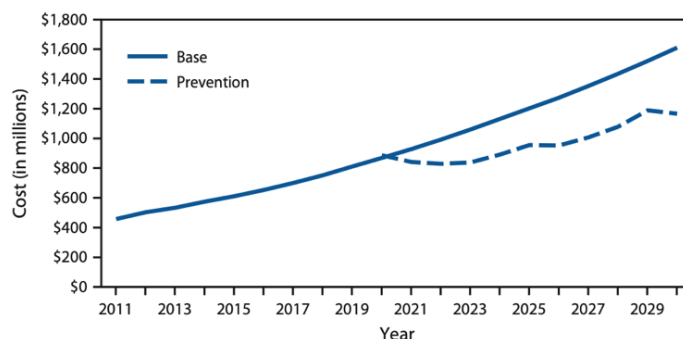


Figure 4 : Coût annuel de la prise en charge du mélanome depuis 1980 et prévision jusqu'en 2030⁽¹⁹⁾

3. Cas général des anciennes chimiothérapies

Avant l'arrivée des nouvelles thérapies, on ne pouvait guère faire d'évaluation économique intéressante du fait du manque de nouvelles molécules disponibles. En revanche, une des premières études publiées sur le sujet a démontré que le dépistage précoce du mélanome, dans la province italienne de Trente, avait permis d'économiser près de 500 000 \$ à la sécurité sociale italienne de 1977 à 1985 pour un coût de dépistage évalué à 70000 \$. Même si cela paraît démesurément faible par rapport à nos chiffres actuels, cette première étude engage le pas dans l'évaluation de la pertinence économique d'action en santé concernant particulièrement le mélanome.⁽⁴⁴⁾ Cette étude emboîtera le pas à d'autres qui confirmeront très tôt que le dépistage précoce est bien efficient en Italie mais ailleurs dans le monde que ce soit en France ou en Australie par exemple.^{(45) (46) (47)}

On s'intéressera par la suite à la prise en charge effective du mélanome déjà en place. On estime qu'un demi-milliard de dollars est attribué aux États-Unis dans la prise en charge du mélanome dont plus de la moitié pour le stade IV et un tiers pour le stade III. Rapporté au patient, cela faisait en 1998 une dépense d'environ 42000 dollars pour ces derniers : le prix de l'interféron était majoritaire pour les stades III (80 % du coût) alors qu'il s'agissait d'avantage des soins palliatifs pour les stades IV puisque les chimiothérapies sont bon marché (85 %).⁽⁴²⁾

La première étude ayant comparé la dacarbazine et le témozolomide dans le stade IV date de 2000 et a peine à montrer que le témozolomide aurait été plus efficient sans montrer de différence significative de survie entre les deux molécules...⁽⁴⁸⁾ D'ailleurs, d'autres études

suiront, parfois en confirmant, parfois en infirmant.⁽⁴⁹⁾ En pratique clinique quotidienne, la dacarbazine et le témozolomide présente des données de survie et d'efficacité semblables. L'arrivée des nouvelles thérapies anticancéreuses rebattra les cartes.

4. Impact de l'arrivée des nouvelles thérapies

Le coût annuel de la prise en charge du mélanome est resté longtemps assez modeste du fait de l'absence d'innovation thérapeutique. En 2004, ce prix était estimé à 59 millions d'euros en France, pour un peu moins de la moitié en ce qui concerne le stade métastatique (45 %) : 38 % pour la chirurgie, 20 % pour le suivi et enfin 17 % pour la chimiothérapie.⁽⁵⁰⁾ L'arrivée sur le marché des immunothérapies et des thérapies ciblées dans la prise en charge du mélanome a permis une augmentation substantielle de la survie, atteignant en moyenne 23,6 mois. Cependant, les coûts liés ont aussi augmenté atteignant de 100330 à 269 682 € par patient, principalement supportés par le prix des nouvelles molécules (environ 80 %) mais aussi mathématiquement par l'augmentation de la durée de vie et la possibilité d'introduire d'autres lignes thérapeutiques (plus de la moitié des patients).^{(51) (52)} [Figure 5]

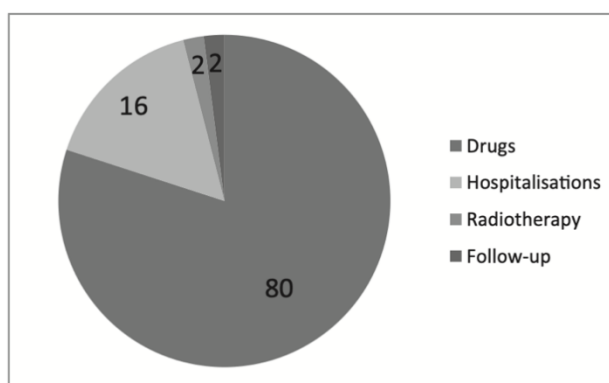


Figure 5 : Contribution des différentes dépenses dans le coût total de la prise en charge du mélanome en 2018⁽⁵¹⁾

Si l'on voyait d'un mauvais œil l'arrivée de ces traitements sur un point de vue strictement économique, c'est que les données médico-économiques manquaient. En effet, les premières études à ce sujet démontrent un statut coût-efficacité très défavorable pour les thérapies ciblées. Par exemple, en 2015, on estimait l'ICER à presque 400,000 dollars par QALY pour le dabrafénib seul, ce qui en fait un traitement très cher et peu efficient même avec un seuil admissible à payer de 200,000 dollars par QALY (ce qui est déjà plutôt élevé).⁽⁵⁹⁾ Un an plus tard, dans la même revue, ce coût est réévalué à la baisse avec un ICER entre 60,000 et 120,000 £ (soit entre 94,000 et 190,000 \$ à l'époque).⁽⁵³⁾

5. Comparaison des différents traitements

1) Nivolumab

Comparé à la chimiothérapie, le nivolumab présente un effet incrémental de 0,82 QALY pour un ICER de 123 000 € par QALY. Les comparaisons entre nivolumab et pembrolizumab ne soulignent pas de différence en ce qui concerne les coûts et l'efficacité. La prise en charge par nivolumab comparé à l'association nivolumab et ipilimumab est un choix moins coûteux (respectivement \$ 169, 320 contre \$ 228,352) et plus coût-efficace en ce qui concerne une propension à payer de \$ 100,000 par QALY (gain de 0,13 QALY pour un coût de \$ 59,032 soit un ICER à \$ 454,092 pour l'association). De plus, si on élève ce seuil de 100,000 \$, on augmente évidemment l'intérêt de l'association. En revanche, l'association est le choix le plus coût-efficace si on le compare à l'ipilimumab seul (respectivement \$ 228,352 contre \$ 213,763 pour un gain de 0,69 PFQALY et un ICER de \$ 21,143).⁽⁵⁵⁾ Ces données sont concordantes avec une étude australienne de 2015 qui montrait des résultats similaires (ICER de 37,684 \$ par année de vie gagnée ou 44,867 \$/QALY, gain de 2,37 années ou 1,99 QALY).⁽⁵⁷⁾ Cette même équipe avait par ailleurs démontré que les patients recevant du nivolumab seul se voyaient prédire une augmentation de survie de 3,1 ans soit 2,5 QALY pour un coût net de 178,612 \$ par personne, ce qui représentait un ICER de \$ 25,101 par année de vie gagnée ou \$ 30,475 par QALY lorsque l'on comparait à l'ipilimumab (gain de 1,5 LY ou 1,2 QALY pour un coût de \$ 138,987), ce qui en faisait un choix coût-efficace optimal.⁽⁵⁷⁾ Cet effet est là-aussi relayé par une étude norvégienne donnant un coût supérieur d'un traitement par association mais des survies équivalentes pour le nivolumab seul.⁽⁵⁴⁾ [Figure 6]

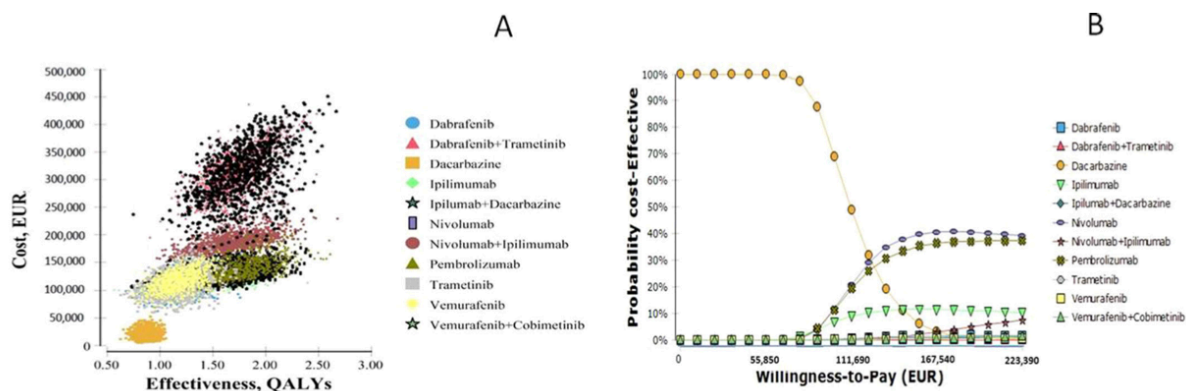


Figure 3 (A) Scatter plot for 10 000 Monte Carlo simulations. (B) Cost-effectiveness acceptability curve with dacarbazine. QALY, quality-adjusted life year.

Figure 6 : Comparaison médico-économique des différents traitements du mélanome

2) Pembrolizumab

L'impact médico-économique du pembrolizumab est sensiblement le même que le nivolumab. Il permet un gain moyen de 2,64 QALY avec une différence de coût de 95,052 \$ soit un ICER à 35,993 \$ par rapport à une prise en charge par dacarbazine.⁽⁵⁵⁾ La comparaison avec le témozolomide est sensiblement identique (un gain de 2,65 QALY, une différence de coût total de 95,722 \$ et un ICER à 36,169 \$), de même qu'avec l'association carboplatine et paclitaxel (un gain de 2,64 QALY, une différence de coût total de 104,580 \$ et un ICER à 39,574 \$).⁽⁵⁵⁾ Ces tendances sont d'autant plus vraies que l'horizon temporel est augmenté. [Figure 7] Comparé à l'ipilimumab, lui-aussi présente un coût-efficacité remarquable avec un gain de 1,06 QALY associant une différence de coût de 95,722 \$ soit un ICER à 9,761 \$.⁽⁵⁵⁾

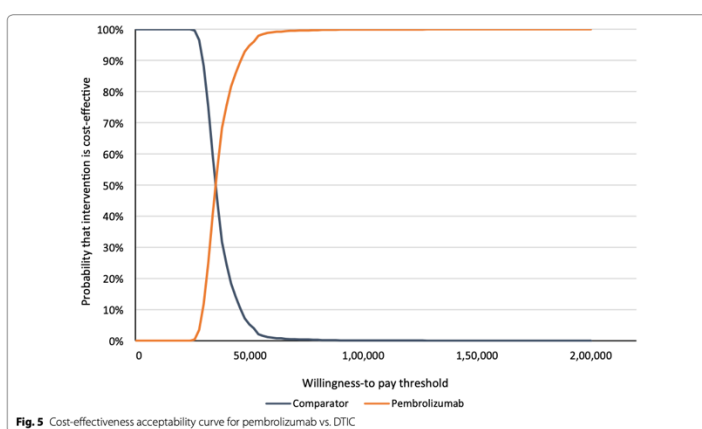


Figure 7 : Probabilité de l'aspect coût-efficacité du pembrolizumab en fonction de la disposition à payer⁽⁵²⁾

3) Ipilimumab

De la même manière, la prise en charge associant l'ipilimumab au nivolumab est plus coûteuse du fait de l'association de deux molécules onéreuses mais permet une augmentation très significative de la survie et du nombre de QALY. Le coût de prise en charge par ipilimumab variait de 80,165 \$ à 255,163 \$ alors que pour l'association avec le nivolumab, cela variait de 156,539 \$ à 275,875 \$. En ce qui concerne les QALY, ils sont compris respectivement entre 0,34 et 3,68 années et entre 0,56 et 4,37 années. Le prix de la molécule est le premier facteur d'augmentation des coûts de prise en charge (pour information, le prix du produit pour une seule utilisation est de 11480 € en France). Utilisé seul, l'ipilimumab induit rarement une efficacité et une efficience convaincantes face aux immunothérapies anti-PD1. [Figure 8] En revanche, lorsque ce dernier est associé au nivolumab, il présente une efficacité plus importante comme nous l'avons dit précédemment mais surtout il présente une efficience économique importante avec un coût supplémentaire par QALY compris entre 11,119 £ et 21,143 \$, ce qui représente une disposition, ou une propension à payer assez basse, comparé

à l'ipilimumab seul.⁽⁵⁶⁾⁽⁵⁷⁾⁽⁵⁸⁾ Si l'on associe les deux molécules précédentes, l'association ipilimumab et nivolumab présente évidemment des efficacité et efficience biens plus importantes que la dacarbazine seule. Cependant les études pour le montrer sont très rares du fait qu'il apparaît peut-être suranné de comparer une immunothérapie très efficace à une chimiothérapie très peu efficace parce qu'il ne viendrait l'idée à personne d'utiliser la dacarbazine aujourd'hui en première ligne, hors contre-indications. [Tableau III]

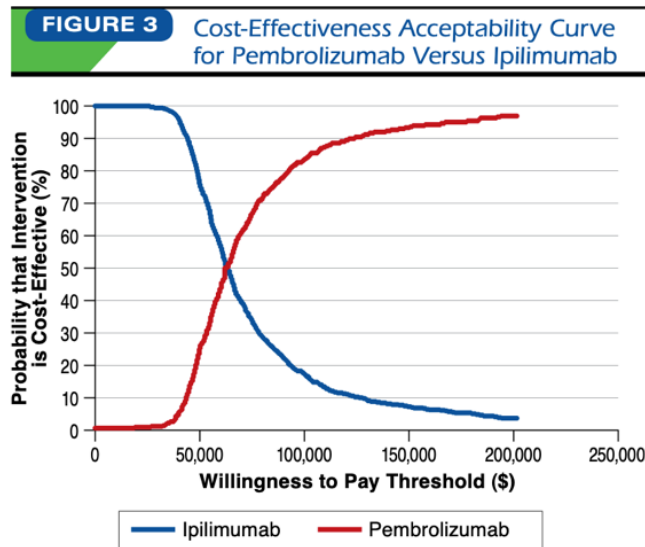


Figure 8 : Exemple de courbe d'acceptabilité à payer pour l'ipilimumab et le pembrolizumab⁽⁵⁸⁾

De manière plus intéressante, alors qu'on l'avait comparé à sa sortie aux anti-BRAF seuls comme le vémurafénib, il présentait toujours un coût-efficacité favorable du fait des coûts incrémentaux beaucoup plus élevés associés à un nombre de QALY diminué (1,9 vs 1,66 QALY avec respectivement différence de coût de 33000 € en faveur de l'ipilimumab). En effet cela peut se comprendre par l'efficacité très modeste, proche de l'immunothérapie, des anti-BRAF utilisés seuls avant l'arrivée sur le marché des anti-MEK.⁽⁵⁹⁾ Pour ce qui est de la comparaison de l'association nivolumab/ipilimumab avec l'association anti-BRAF/anti-MEK en première intention chez des patients présentant la mutation BRAF, il semblerait bien que le traitement en première intention par immunothérapie soit plus efficace que l'inverse. Nous le verrons dans le prochain paragraphe.

Source	Comparaison	Coûts	Années de vie gagnées	QALY	Coût/QALY
<i>Gibson EJ., Clinicoecon Outcomes Res., 2020(57)</i>	Ipilimumab/Nivolumab	118,864 £	7,18	5,32	11,119 £
	Ipilimumab seul	89,740 £	4,01	2,70	
<i>Oh A., Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy, 2017(58)</i>	Ipilimumab/Nivolumab	228,352 \$	-	4,37	21,143 \$
	Ipilimumab seul	213,763 \$	-	3,68	
<i>Bohensky MA., Value in Health, 2016(60)</i>	Ipilimumab seul	138,987 \$	1,5	1,2	30,475 \$
	Nivolumab seul	178,612 \$	3,1	2,5	
<i>Wang J., Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy, 2017(61)</i>	Ipilimumab seul	239,826 \$	3,83	3,14	81,091 \$
	Pembrolizumab seul	303,505 \$	4,96	4,11	
<i>De Francesco M., Glob Reg Heal Technol Assess, 2016(59)</i>	Ipilimumab seul	79,456 €	2,45	1,90	49,466 €
	Dacarbazine	17,642 €	0,84	0,65	
	Vémurafénib	112,454 €	2,14	1,66	-

Tableau III : Exemples d'efficacités, de coût et d'efficience de l'ipilimumab comparé aux autres traitements

4) Thérapies ciblées

Sans surprise, il est évident que les thérapies ciblées présentent une augmentation conséquente des QALY (de 29 à 166 %) mais pour un prix démesurément plus important que les immunothérapies avec en moyenne, un prix multiplié par 3 sur un mois. Le coût incrémentiel est estimé à 363 000 \$ par QALY pour le dabrafénib, comparé à la dacarbazine. Pour un seuil acceptable à payer au-delà de 200000 \$/QALY, le dabrafénib commence à être coût-effectif.⁽⁶²⁾ L'effet sur la survie du vémurafénib est bien connu, lui-aussi, mais est légèrement plus couteux lors de la prise orale (environ 4000 € de plus par mois en France) sans compter les effets indésirables graves de type DRESS notamment qui conduisent fréquemment à une hospitalisation. L'analyse des coûts est donc plutôt en faveur de l'utilisation du dabrafénib. La société Canadienne d'oncologie avait rappelé en 2012 que le prix du vémurafénib devait être réduit de manière substantielle pour être coût-effectif et c'est d'ailleurs la raison pour laquelle cette molécule n'avait pas fait l'objet de recommandations aussi fortes d'utilisation que le dabrafénib. Pour information, elle a estimé que pour être plus coût-effectif par rapport au dabrafénib, accepter de payer 700000 \$ par QALY ce qui n'est pas vraiment acceptable pour des résultats similaires.⁽⁶³⁾⁽⁶⁴⁾ [Figure 9]

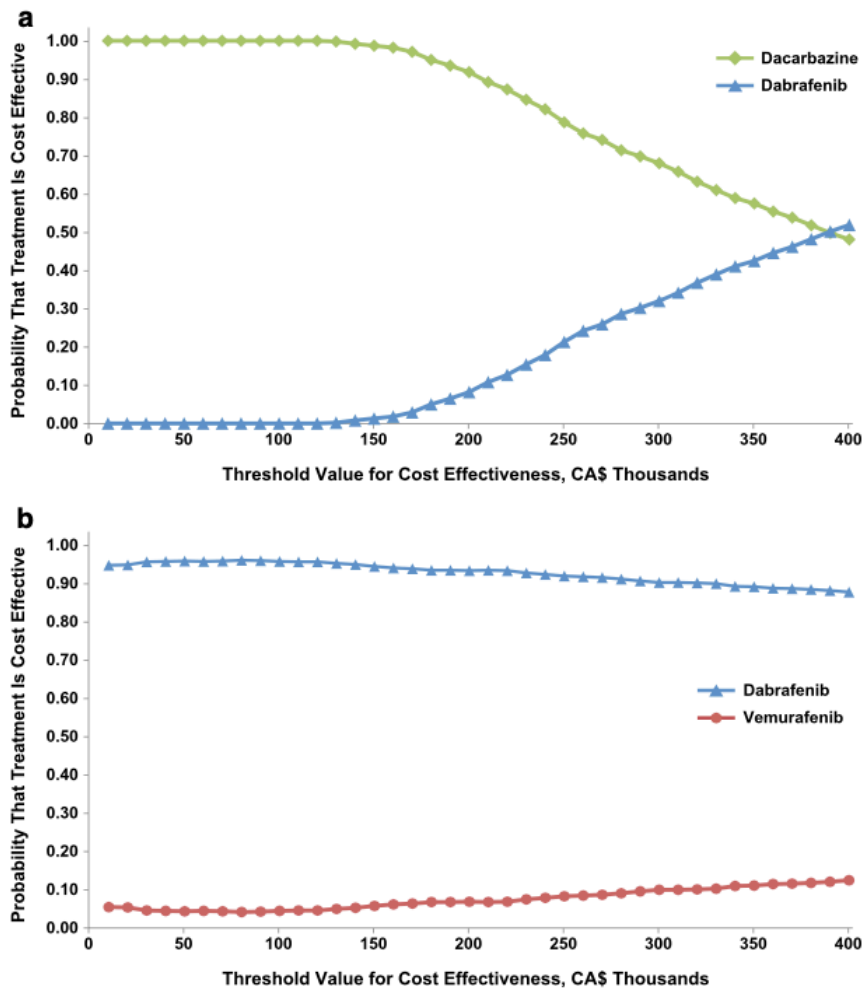


Figure 9 : Coût-efficacité du dabrafénib en première ligne chez les patients BRAF mutés⁽⁵⁸⁾

5) En vraie vie

Beaucoup de patients se voient attribuer plusieurs séquences de traitements du fait de la multiplicité des nouvelles thérapies et l'analyse devrait s'attacher à inclure les différentes séquences de traitements plutôt qu'un seul traitement à la fois, ce qui serait plus représentatif d'une prise en charge de « vie réelle ».

On sait par exemple, que chez les patients BRAF muté, l'association d'un anti-PD1 à l'ipilimumab suivie d'une seconde ligne d'anti-MEK et anti-BRAF induit le gain de survie le plus important dans tout l'arsenal thérapeutique (8,4 ans), presque 5 fois plus que la séquence « thérapie ciblée puis anti-PD1 » (3,2 ans). L'utilisation d'une association anti-BRAF et anti-MEK permettrait donc un gain de survie supérieur mais aussi une augmentation du nombre de QALY (6,5 ans contre 5,4 avec un anti-PD1 seul en première intention et 2,6 avec l'association en première intention). Avec ceci, on remarque que la séquence « anti-PD1 et anti-CTLA4 puis anti-BRAF et anti-MEK » présente un ICER de \$ 89,067 (soit 54,273 \$ par QALY) lorsqu'elle est comparée à un anti-PD1 seul en première ligne, \$ 79,124 lorsqu'elle est comparée à une

association anti-MEK et anti-BRAF pour une acceptabilité à payer de 150,000 dollars ce qui en fait une séquence plutôt coût-efficace. Toutefois, pour une acceptabilité à payer de 100,000 dollars, les différences en termes de coût-efficacité tendent plutôt à s'amenuiser. ⁽⁶⁵⁾ [Figure 10]

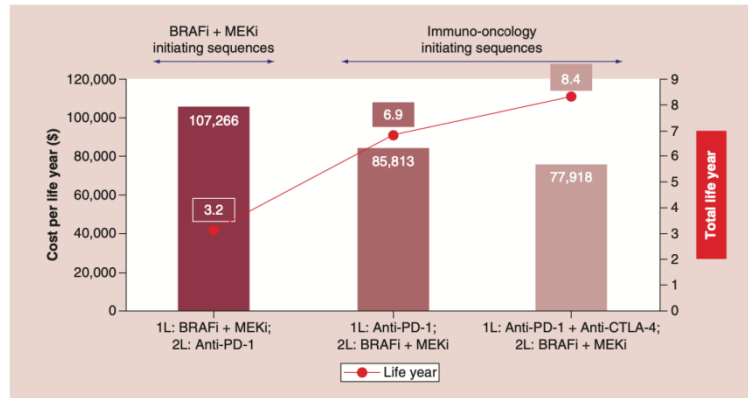


Figure 2. Cost and health outcomes.
 1L: First-line; 2L: Second-line; Anti-PD-1: Nivolumab/pembrolizumab; Anti-PD-1 + anti-CTLA-4: Nivolumab + ipilimumab; BRAFi: BRAF inhibitor; BRAFi + MEKi: Dabrafenib + trametinib; CTLA-4: Cytotoxic T lymphocyte antigen-4; MEKi: MEK inhibitor; PD-1: Programmed death 1.

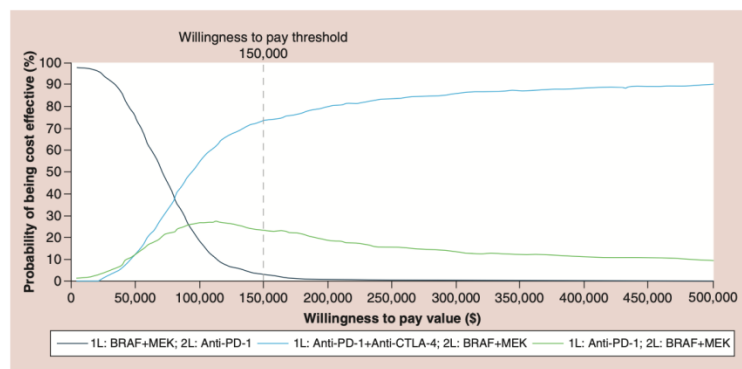


Figure 4. Cost-effectiveness acceptability curve - quality-adjusted life-years.
 1L: First-line; 2L: Second-line; CTLA-4: Cytotoxic T lymphocyte antigen-4; PD-1: Programmed death 1.

Figure 10 : Coût bruts comparés au gain en terme de survie dans le mélanome avancé pour différentes séquences de traitement ⁽⁶²⁾

Pour les patients non mutés BRAF, deux choix thérapeutiques sont possibles : l'anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) seul ou associé à l'ipilimumab. En cas d'échec, il peut être discuté soit des soins de confort exclusifs soit une prise en charge par chimiothérapie. Il apparaît que le traitement séquentiel par pembrolizumab puis d'ipilimumab en cas d'échec est le plus efficace. En effet, tous les autres traitements séquentiels ne font augmenter le nombre de QALY que de 0,5 au grand maximum avec des coûts parfois très élevés. Pour exemple, l'association nivolumab et ipilimumab suivi d'une chimiothérapie permet un gain de 0,56 QALY pour un coût incrémental de 1 710 000 \$. [Figure 11] ⁽⁶⁶⁾

Pour information, l'utilisation du cémipimab dans le carcinome épidermoïde cutané inopérable était associée à un coût global de 120 560 €, contre 1892 € pour les cytotoxiques classiques, soit un ICER de 27 821 €/LY.⁽⁶⁷⁾

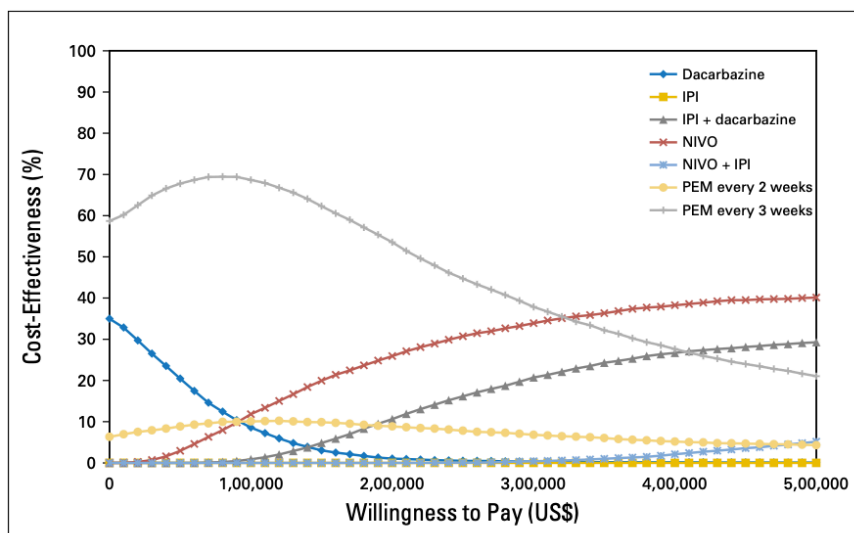


Figure 11 : Comparaison médico-économique des différentes séquences de traitements dans le mélanome avancé avec une mutation BRAF ⁽⁶³⁾

6. Effets secondaires

La tolérance des chimiothérapies est différente de celles des thérapies innovantes. Les dépenses de soin les plus importantes pour la prise en charge des effets secondaires sont les hospitalisations et les médicaments. Les effets secondaires les plus chers à gérer sont surtout les colites de grade 3 et 4 associées aux immunothérapies (entre 1033 à 26786 £ au Royaume-Uni) et les neutropénies compliquées de la chimiothérapie. ⁽⁶⁸⁾

De manière assez large, la difficulté d'analyse de tels coûts, car ces derniers sont trop complexement intégrés dans d'autres coûts d'hospitalisation, rend le nombre d'études sur le sujet limité, voire lacunaire.

IV. Manuscript de l'article

Manuscript soumis le 24 mai 2022 dans le European Journal of Dermatology, en cours reviewing.

Cost-effectiveness analysis of chemotherapeutic agents and new therapies for the management of unresectable and metastatic melanoma

Clément Charpentier^{1,5}, Valéry-Pierre Riche², Jean-Michel Nguyen³, Romain Guilé⁴, Émilie Varey^{1,5}, Clémentine Fronteau⁶, Laurent Flet⁶, Patrick Thomaré⁶, Alexandra Poinas⁷, Amir Khammari^{1,5}, Brigitte Dréno^{1,5*}

¹Oncodermatology department, Nantes University Hospital,

²Head of clinical research and Innovation, Nantes university Hospital,

³SEME, Saint-Jacques Hospital, CRCINA, Nantes University, Nantes

⁴IT department, Nantes University Hospital

⁵Nantes Université, Univ Angers, INSERM, Immunology and New Concepts in Immunotherapy, INCIT, UMR 1302, Nantes

⁶Pharmacy department, Nantes University Hospital,

⁷Clinical Investigation Center, Nantes University Hospital, CIC1413, Nantes, France

* Corresponding Author

Abstract

Introduction. The advent of targeted therapies and immunotherapies has revolutionized metastatic melanoma (MM) management but their use is associated with high daily costs compared to chemotherapies: €2 for dacarbazine *versus* €175 for immunotherapies and €413 for targeted therapies. While the overall survival (OS) has increased, healthcare expenditures are expected to double by 2030. **Objectives.** The aim of this study was to estimate the median OS and costs in MM patients, and to evaluate the efficiency of new biological or targeted therapies (NT) used since 2013 compared to chemotherapies. **Methods.** This was a retrospective monocentric cost-effectiveness analysis performed in CHU Nantes (Nantes University Hospital). All MM patients treated with conventional chemotherapy as a first line between 2008 and 2012 were included (CHEMO group). The same number of patients treated with NT as a first line between 2013 and 2017 were included (NT group). **Results.** 171 patients

were included in each group. The mean age was 64.7 ± 2.4 years in the CHEMO group and 65.3 ± 2.4 years in the NT group (*N.S.*). The men/women ratio was respectively 1.48 and 1.27 (*N.S.*). The median OS was 158 days in the CHEMO group and 395 days in the NT group ($p < 0.001$). Treatment cost was respectively €10,280/patient *versus* €94,676/patient. The mean incremental cost-effectiveness ratio was €90,184/LY [CI 95% : €59,637; €166,395]. **Conclusion.** Our study assessed clinical and economic features associated with MM management before and after the advent of NT. Costs and life expectancy have increased. NT appear to be cost-effective.

Key words: melanoma; targeted therapies; immunotherapies; cost-effectiveness; public health

1. Introduction

In France, melanoma is the ninth most common cancer regardless of patients' gender, with a prevalence ranging between 3 and 15 per 100,000 inhabitants.⁽⁶⁹⁾ The number of cases has increased so sharply that it is now the cancer showing the strongest progression. This is both due to improvements in the diagnosis methods and to an increase in risky behaviors, including sun baths and tanning booths, especially in young subjects.⁽⁵⁾⁽⁶⁾

Chemotherapeutic agents, including fotemustine and dacarbazine, were the main treatment used for unresectable or metastatic melanomas before the advent of new therapies (NT). Targeted therapies and immunotherapies have been marketed in France in 2013. Among them, nivolumab and pembrolizumab are anti-programmed death protein-1 monoclonal antibodies, i.e. immune checkpoint inhibitors (ICIs). Vemurafenib and dabrafenib are both anti-BRAF drugs, and cobimetinib and trametinib are anti-MEK drugs. Thus, the management of metastatic melanoma (MM) has been revolutionized with the use of these new drugs that are associated with an increase in overall survival (OS) from 8 to >23 months but this benefit is at the expense of much higher costs compared to chemotherapies.⁽¹⁾⁽²⁸⁾⁽²⁾⁽³⁾ Indeed, the daily cost of dacarbazine is €2 while it reaches €175 for immunotherapies and €413 for combined targeted therapies. Therefore, MM management raises some public health issues related to the healthcare expenditures. By 2030, MM-related healthcare expenditures are expected to double even if prevention policies are implemented.⁽¹⁹⁾ Savings are quite often discussed in

health policies and should be taken into account in the management of patients as long as survival chances are not reduced.

The aim of this real-life study was to estimate the median OS and costs related to MM management since 2013, and to evaluate the efficiency of NT compared to conventional chemotherapies used before 2013 that could be relevant in health policy decision-making.

2. Materials and methods

2.1. Study design and data

This was a retrospective monocentric cost-effectiveness analysis (cost per Life Year Gain (LYG)) performed in the oncodermatology department of CHU Nantes (Nantes University Hospital). Our department is the biggest in the North-West of France where a high prevalence of MM is reported. Before 2013, the data was collected from the records of our hospital pharmacy department and from hospital paper files. After 2013, the data was collected from the RIC-Mel database and were limited to the patients of Nantes University Hospital, from paper and digital files, and from the invoicing department of the hospital. The RIC-Mel is a prospective cohort enrolling patients with melanoma from several French hospitals (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03315468; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03315468?term=cohort&cond=Melanoma&cntry=FR&draw=2&rank=2>). Patients provided their consent for providing their data upon admission. This trial does not correspond to the French legislation of the Loi Jardé (Article L1121-4 amended by Ordinance of 16 June 2016 - Art. 1), therefore oral non-opposition after reading the information letter is only required for included patients. Furthermore, the protocol complied with the French National Commission on Informatics and Liberty guidelines. The study was fully funded by CHU Nantes.

2.2. Patients

All MM patients treated with conventional anticancer chemotherapy as a first line between January 2008 and December 2012 were included (CHEMO group). A prior participation in a clinical trial assessing a study drug was an exclusion criterion because only

conventional chemotherapies were studied and the daily management costs were needed for the purpose of this study. In addition, the same number of consecutive MM patients treated with NT between January 2013 and December 2017 were included (NT group). Patients with adjuvant immunotherapy or targeted therapies were excluded. This small 5-year interval has been chosen because medical habits, drugs and prices are more homogeneous.

2.3. Survival analysis

The Kaplan-Meier method and the Log-rank test were used for survival analysis.

2.4. Resource utilization and costs of care

The resources used over 5 years were collected from patient files and from the RIC-Mel database between the diagnosis and patient's death or the last follow-up. The costs were assessed from the health insurance perspective and are reported in € using the rate of 2020.

Prices of immunotherapies, targeted therapies, erythropoietin and injectable growth factors were included in the analysis but not the prices of inexpensive drugs (paracetamol, morphine, antiemetic agents...) because they are not considered as cost-drivers. The prices of chemotherapies were part of the hospitalization costs unlike expensive drugs. Regarding hospitalizations, the data was collected from the invoicing department of the hospital. Regarding biological and radiological examinations and radiotherapy, their costs were estimated based on the reimbursement tariffs. Regarding radiological examinations, a mean depreciation rate was used and changes depending on this depreciation rate were estimated in a univariate analysis.

Healthcare transport was not included in the costs because of a lack of data but it was estimated in a univariate analysis.

Bootstrap analyses were used to calculate the incremental cost-utility ratio and plot the acceptability curve.

2.5. Endpoints

The primary endpoint was the calculation of the efficiency of NT since 2013 compared to former chemotherapeutic agents used before 2013. Secondary endpoints were the OS and PFS, and the distribution of the costs related to MM management.

3. Results

3.1. Patient characteristics

Between 2008 and 2012, 161 MM patients treated with palliative chemotherapy as a first line were included. Between 2013 and 2017, 161 MM patients treated with immunotherapy or targeted therapy as a first line were included. The mean age was 64.7 ± 2.4 years in the CHEMO group and 65.3 ± 2.4 years in the NT group. The men/women ratio was 1.48 in the CHEMO group and 1.27 in the NT group (*N.S.*). Most patients lived in the region of Nantes, in Loire-Atlantique (47.2% versus 49.7%, *N.S.*). [Table 1a] [Figure 1]

The skin phototypes were equally distributed in the CHEMO and NT groups: 70.86% versus 72.36% for fair skins (phototypes I and II, *N.S.*), 29.14% versus 27.64% for medium and dark skins (phototypes III, IV, V and VI, *N.S.*). The number of nevi was similar in both groups as well as other risk factors for melanoma (family history of melanoma, sunburn in childhood, dysplastic nevus syndrome, country with strong sunshine and freckled skin). [Table 1b]

In the NT group, an activating BRAF mutation was found in 38.0% of patients (60 and 5 patients carrying respectively the V600E and V600K mutations) and non-activating BRAF mutations were found in 6 patients. Also, 21.7% of patients carried a NRAS mutation and 1.2% carried a c-KIT mutation. In the CHEMO group, a very incomplete mutation screening was performed since targeted therapies were not used at that time: only 20.49% of patients (40 patients) were tested (15 BRAF mutations, 5 NRAS mutations and 1 c-kit mutation).

3.2. Survival

In the CHEMO group, the median survival time was 158 days (5 months) and the 5-year OS was 9.3%. In the NT group, the median survival time was 395 days (13 months) ($p < 0.001$) and the 5-year OS was 13.1% ($p < 0,001$). [Figure 2a]

The median PFS was 162 days in the CHEMO group and 252 days in the NT group ($p < 0.002$). [Figure 2b]

3.3. Costs

In the CHEMO group, the main cost was related to hospitalizations followed by drugs with 78% (€1,655,089) and 18% (€485,411) of the total expenditures. The costs related to biological and radiological examinations and to the follow-up visits accounted for less than 10% of the total expenditures. In the NT group, the trend was reversed with drugs and hospitalizations accounting respectively for 88% (€15,242,904) and 8% (€1,171,211) of the total expenditures while the biological and radiological examinations and the follow-up visits accounted for less than 1%. [Figure 3a and 3b]

The costs related to MM management were €10,280 per patient in the CHEMO group and €94,676 per patient in the NT group. The costs in life-year (LY) were respectively €13,444 and €58,845. The mean ICER (Incremental Cost-effectiveness Ratio) was estimated at €90,184/LY [CI 95% : €59,637; €166,395]. The acceptability curve showed a probability of cost-effectiveness of 67% and 90% with NT when the willingness-to-pay threshold was €100,000 and €130,000, respectively. [Figure 4]

The ICER was estimated at €67,940/LY when patients received immunotherapy as a first line (individual costs of €55,462/patient and €28,841/LY) and €105,116/LY when patients received targeted therapies as a first line (individual costs of €112,042/patient and €57,212/LY).

3.4. Sensitivity analyzes

Due to missing data on healthcare transport, it was not included in the final analysis. When all patients were assumed to take healthcare transport, the ICER was estimated at €91.138/LY, a value that was not very high considering the initial ICER at €90,184/LY. When

only patients who could be prescribed healthcare transport were included, the ICER was €90,373/LY. [Figure 5]

Also, the depreciation rate of the medical imaging equipment (CT-scan, ultrasound and PET scan) could not be found for all patients and imaging. The univariate analysis of the ICER taking into account the depreciation rate of the medical imaging equipment showed that the ICER was not strongly altered: for all brand new imaging equipment, the ICER was €92,620/LY and for the oldest imaging equipment, the ICER was €89,936/LY. Therefore, neither the medical imaging equipment nor healthcare transport were cost drivers. [Figure 5]

4. Discussion

Our study compared the demographic and clinical characteristics, life expectancy, resource utilization and costs related to MM management of 322 patients seen in a real-life clinical practice before and after the advent of NT such as immunotherapies and targeted therapies. The life expectancy of MM patients significantly increased, reaching 13 months in the NT group compared to 5 months in the CHEMO group, in line with data from the literature.⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽²⁸⁾ The individual costs were €10,280 in the CHEMO group and €94,676 in the NT group. The ICER was less than €100,000/LY.

The monocentric design of this study allowed a better comparison of the various medical and economic data (hospitalizations, biological examinations, imaging...) since patients were similarly managed. So, data is more comparable because follow-up is homogeneous. Also, it should be noted that our cancer center is located in the French area where the risk of melanoma is the highest.⁽⁶⁹⁾

Moreover, although this was a retrospective study, the biases were limited by a thorough examination of all patient files. The missing data on healthcare transport and on the precise cost of imaging did not impair the study results because the univariate analysis showed similar costs, suggesting that the costs related to healthcare transport and imaging have little impact on the final costs of MM management. None of these factors were cost drivers. Nonetheless, hospitalizations outside the hospital were not included in the analysis because

this data was missing. Based on our experience, they are assumed to be negligible due to the high skill level required to manage MM.

The costs were moderately increased when new therapies were used compared to chemotherapies. Using one of the conventional healthcare definitions of “cost-effectiveness” set at € 100,000/LYG, new anticancer drugs seem to be cost-effective.⁽⁶⁶⁾⁽⁵³⁾⁽⁷⁰⁾⁽⁷¹⁾ When anticancer chemotherapies were used, an increased morbidity due to drug intolerance, especially cytopenia, was often reported, resulting in the use of both expensive drugs such as erythropoietin or growth factors and blood transfusions leading to hospitalizations. Targeted therapies and immunotherapies are better tolerated and the use of targeted therapies is associated with much less hospitalizations than that of injectable drugs.

Another study has been conducted at the same time as ours but it has used data from the Melbase that is similar to the RIC-Mel database.⁽⁵¹⁾ A total of 1,071 patients have been included between 2013 and 2016 and their demographics were similar to those of our patients. Nevertheless, the mean survival time was much longer than expected, 23.6 months, *i.e.* more than twice that found in our study. The difference could be explained by the fact that they have excluded patients with a very short follow-up or who did not receive systemic treatment. However, the cost distribution (treatment, imaging...) for the overall management of patients is comparable while the mean costs are different: €92,989 *versus* €269,682. This difference could be explained by the withdrawal of about 10% of patients who thus had a poorer prognosis. The ICER has not been calculated because no comparison with conventional chemotherapies has been made.

In the literature, we did not find any comparison between conventional chemotherapies and NT as defined in our study. However, the ICERs reported in other large studies are equivalent to ours. N. Fleeman et al. have compared targeted therapies to dacarbazine and found an ICER ranging between £60,980 and £112,727 per QALY.⁽⁵³⁾ C. G. Kohn et al. have compared immunotherapies to dacarbazine and found an ICER ranging between \$70,350 and \$198,867.⁽⁶⁶⁾ Finally, a Spanish study has shown promising results with an incremental cost of €69,598 with ipilimumab and the ICER was €34,556/LY or €41,459/QALY.⁽⁷⁰⁾ Furthermore, our study showed that the costs related to MM management were lower when immunotherapies were used compared to targeted therapies. This finding is thus in line with European guidelines

for melanoma suggesting the use of immunotherapy in BRAF-positive patients with low LDH levels, low tumor burden or a slightly progressive disease⁽⁷²⁾ Further studies are needed to confirm this recommendation.

Finally, the use of targeted therapies and immunotherapies as adjuvant therapies remains to be investigated. Since they have been used for a short time, only partial or scattered results are found in the literature.⁽⁷³⁾ French studies have reported an ICER of €37,886/LY with a probability of 80% that nivolumab is a cost-effective strategy for a willingness-to-pay threshold of €52,000/LY compared to interferon.⁽⁷⁴⁾ Some US studies have shown similar results.⁽⁷⁵⁾⁽⁷⁶⁾ These findings support the idea that NT are not as expensive in the real life compared to older therapeutic agents, as shown in our study.

This study has some limitations. First, no cost-effectiveness analysis of immunotherapies has been performed when they are used with body weight-based or flat-dosing regimens, including pembrolizumab every 6 weeks. Also, the various targeted therapies used have not been compared. Second, the biological and radiological follow-up has not been investigated in terms of frequency and tests performed. Third, the economic impact of the emergence of advanced practice nurses on the follow-up of MM patients and patient therapeutic education has not been assessed, especially in case of sustained remission. With this regard, the way targeted therapies are discontinued in patients in sustained remission remains to be defined. Fourth, an increasing proportion of patients in remission go back to work and therefore reverse the trend and we did not include this point in our analysis.

In conclusion, our study compared MM management based on the use of former anticancer chemotherapies and on new biological and targeted therapies in a real-life setting. We showed that managing melanoma with NT was not so expensive when the increased OS was taken into account. The use of former chemotherapeutic agents was associated with many expensive co-treatments, side effects and hospitalizations. This was particularly true when immunotherapies were compared to targeted therapies. Further clinical and medical and economic studies assessing immunotherapies, in particular in patients with a BRAF mutation, are needed to confirm our findings. These findings could help public decision-makers in their choices regarding public health policies. In addition, they could guide physicians so they can use expensive drugs as cleverly as possible.

No conflict of interest was declared.

Appendices

	CHEMO group	NT group	<i>p-value</i>
Mean age, years [95% CI]	64.7 [62.3-67.1]	65.3 [62.9-67.7]	<i>p</i> = 0.84
Number of men, n (%)	96 (59.63%)	90 (55.90%)	<i>p</i> = 0.57
Number of women, n (%)	65 (40.37%)	71 (44.10%)	
Sex ratio	1.48	1.27	
Phototypes			
Fair phototypes (I, II), n (%)	90 (70.86%)	110 (72.36%)	<i>p</i> = 0.78
Intermediate and dark phototypes, n (%)	37 (29.14%)	42 (27.64%)	
Number of nevi			
≤50 nevi, n (%)	84 (79.24%)	124 (83.77%)	<i>p</i> = 0.35
>50 nevi, n (%)	22 (20.76%)	24 (16.23%)	
Other risk factors			
Family history of melanoma, n (%)	3 (4.16%)	10 (8.25%)	<i>p</i> = 0.09
Long stay in a sunny country, n (%)	3 (8.57%)	21 (18.03%)	<i>p</i> = 0.29
Freckles, n (%)	17 (47.22%)	43 (32.11%)	<i>p</i> = 0.33
Dysplastic nevi syndrome, n (%)	4 (10.25%)	7 (6.42%)	<i>p</i> = 0.27
Sunburns in childhood, n (%)	17 (50.0%)	51 (38.53%)	<i>p</i> = 0.44

Table 1a: Patient mean age and sex ratio in both groups.

Table 1b: Risk factors for melanoma in both groups

CHEMO: chemotherapies; CI: confidence interval; NT: new therapies

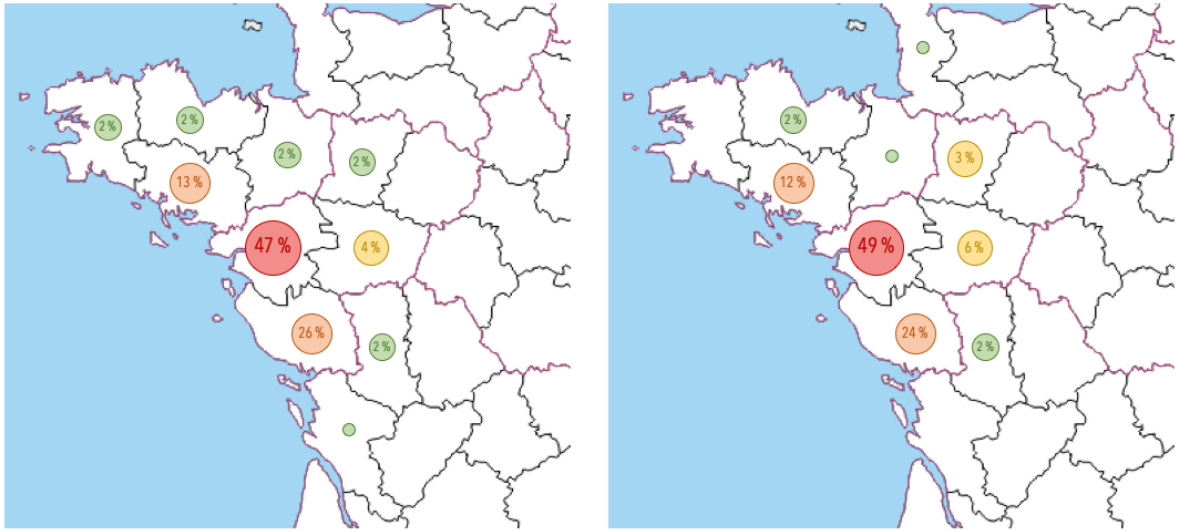
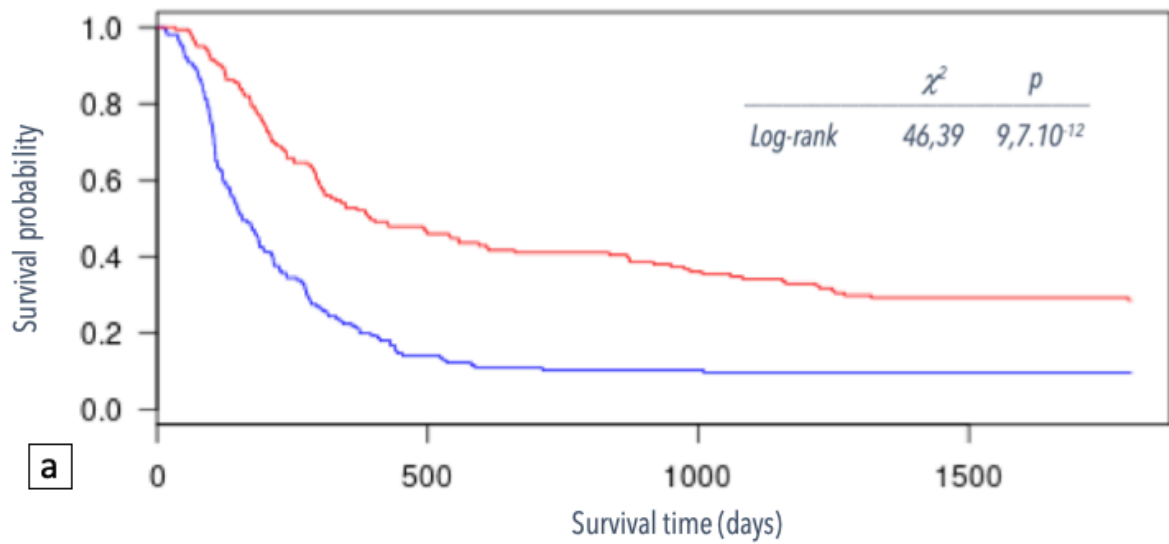
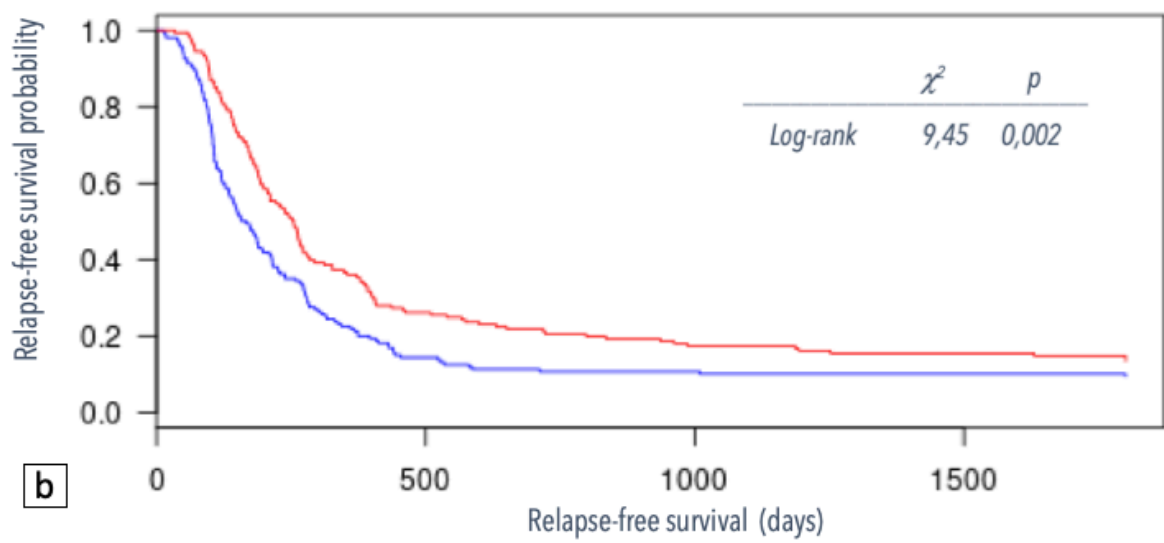


Figure 1: Geographical distribution of patients in the CHEMO and NT groups



a

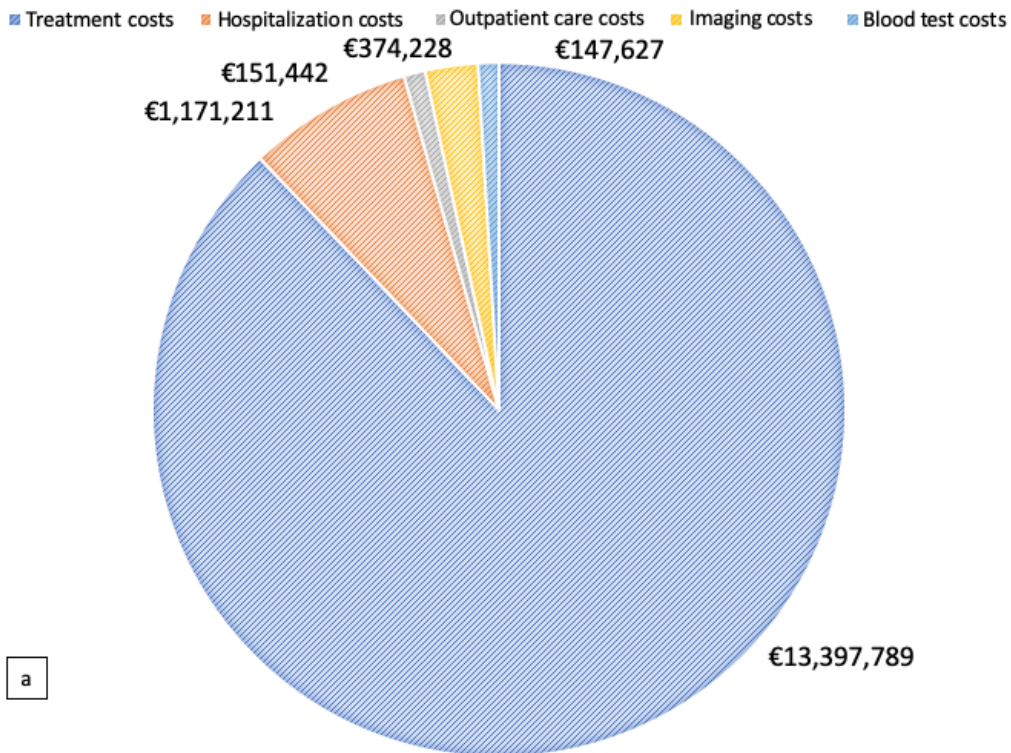


b

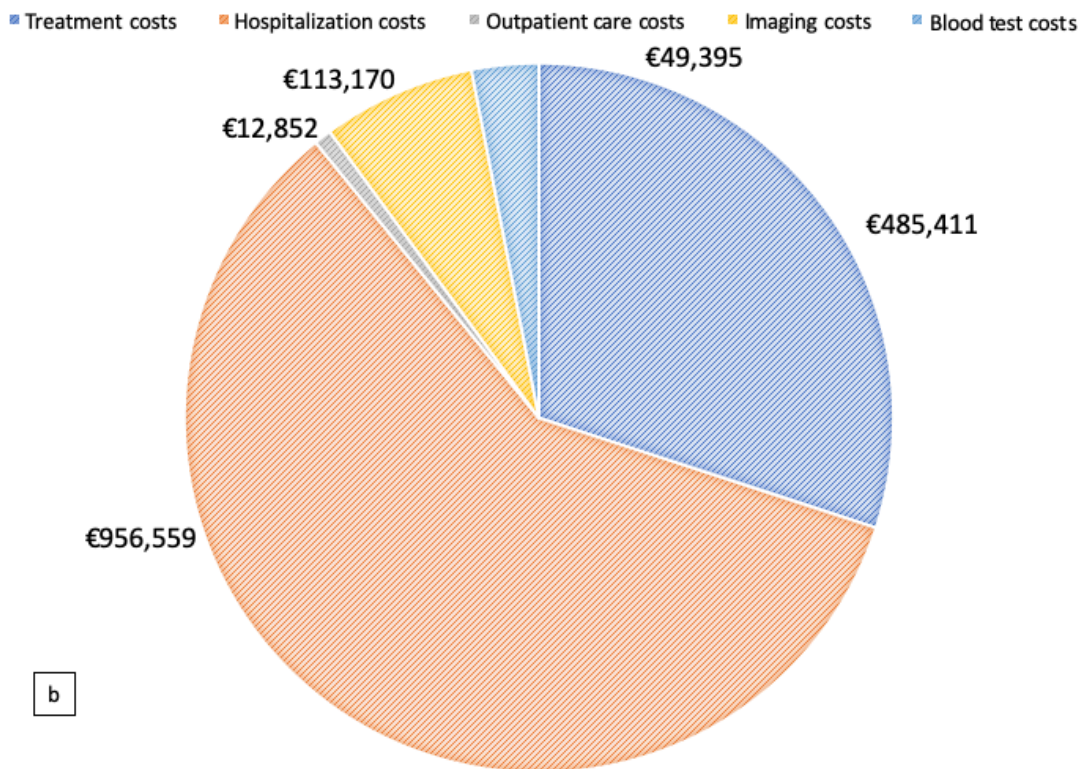
— CHEMO group — NT group

Figure 2a: Survival curves in the CHEMO and NT groups

Figure 2b: Relapse-free survival curves in the CHEMO and NT groups



a



b

Figure 3a: Distribution of the costs in the NT group

Figure 3b: Distribution of the costs in the CHEMO group

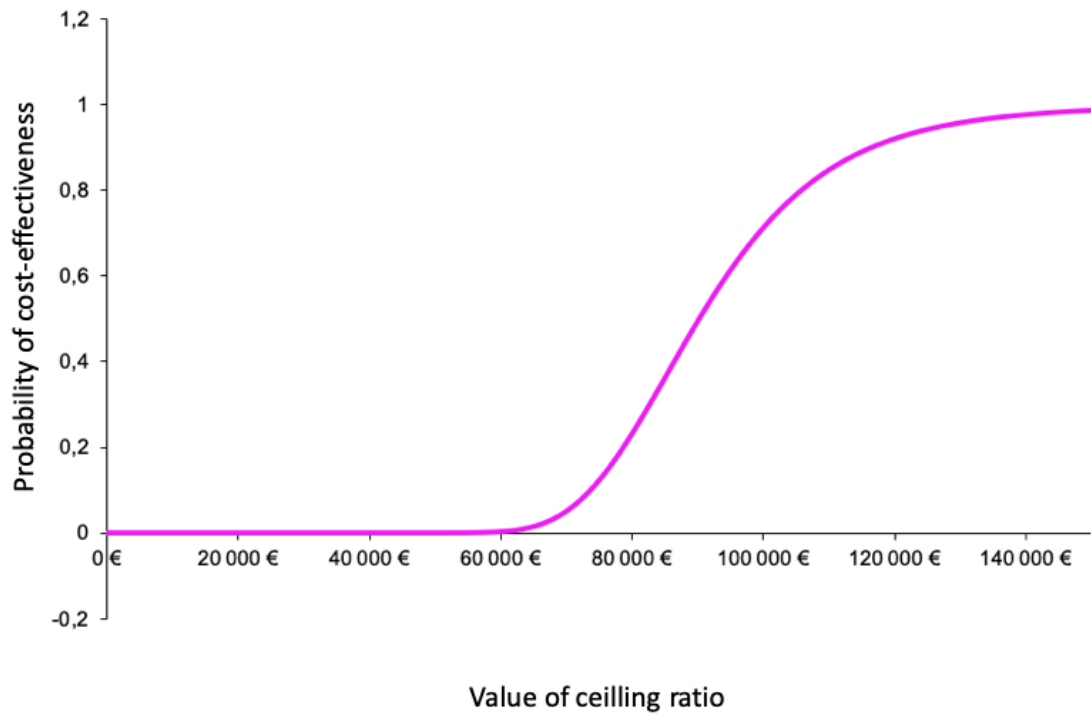


Figure 4: Probability of cost-effectiveness according to the value of ceiling ratio

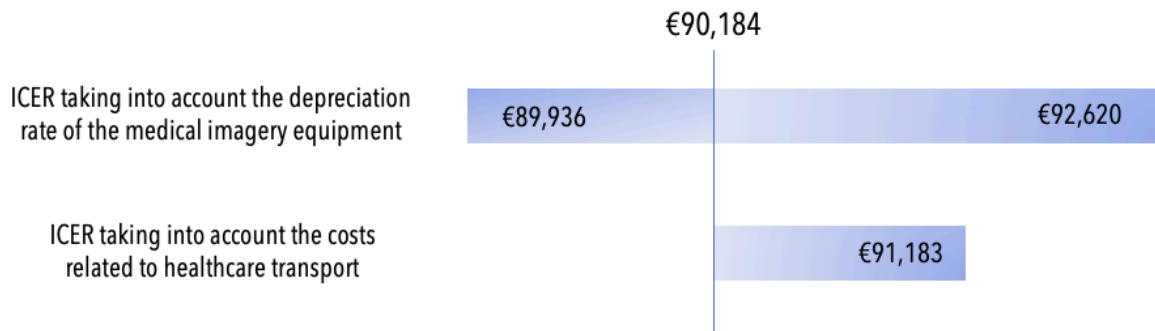


Figure 5: Univariate analysis of the costs related to healthcare transport or taking into account the depreciation rate of the medical imagery equipment

V. Discussion et conclusion

Le mélanome se situe au 6^e rang des cancers en France avec une incidence comprise entre 3 et 15 pour 100 000 habitants. Sa progression annuelle, estimée à 4 %, est la plus forte de tous les autres cancers. Parallèlement, l'arrivée des thérapies ciblées anti-BRAF et anti-MEK et des immunothérapies anti-PD1 et anti-CTLA4 après 2010 a profondément modifié sa prise en charge avec une augmentation significative de la survie. Cela s'est fait au prix d'une augmentation importante des coûts de traitement. Comparé aux 2 € journaliers pour la dacarbazine, le coût des nouvelles thérapies est respectivement pour le nivolumab (anti-PD1) et le vémurafénib (anti-BRAF) de 174 € et 413 €.

Dans ce travail monocentrique Nantais, nous avons comparé les caractéristiques démographiques, cliniques et thérapeutiques de deux groupes de patients pris en charge dans le service de dermatologie du CHU de Nantes : d'une part les patients pris en charge en première intention par une chimiothérapie de 2008 à 2012 dans le cadre d'un mélanome inopérable ou métastatique et les patients pris en charge en première intention par une « nouvelle thérapie », c'est-à-dire une thérapie ciblée ou une immunothérapie dans le cadre de la même indication de 2013 à 2017 d'autre part. L'objectif était de comparer l'efficacité médico-économique des nouvelles thérapies anticancéreuses dans le mélanome aux anciennes de part et d'autre de la date symbolique de 2013, correspondant à la prise en charge optimale avant et après la sortie des nouvelles thérapies anticancéreuses du mélanome.

Les propos liminaires développés sur les analyses médico-économiques portaient du principe qu'il ne suffisait pas de dire qu'un traitement était cher pour en juger sa valeur en soi, mais qu'il fallait au contraire juger un traitement onéreux à l'aune de ses résultats thérapeutiques. Autrement dit, si un traitement cher conduit à une meilleure survie, une reprise du travail dans des populations jeunes, une moindre consommation d'autres thérapeutiques adjuvantes, alors il n'est comparativement peut-être pas plus cher que le traitement classique.

L'étude a porté sur 161 patients dans la cohorte « CHIMIOTHÉRAPIE » et 161 dans la cohorte « NOUVELLES THÉRAPIES ». L'âge moyen était $64,7 \pm 2,4$ ans dans la cohorte « CHIMIOTHÉRAPIE » contre $65,3 \pm 2,4$ ans dans la seconde (NS). Notons qu'un tiers des patients avait moins de 60 ans. Le sexe-ratio H/F était de 1,48 dans la première cohorte, 1,27 avec les nouvelles thérapies (NS). L'origine géographique des patients était la même avec une majorité d'entre eux venant de Loire-Atlantique et de Vendée (NS). L'état général dont l'échelle

de performance (ou *Performance Status*) était similaire avec 76,1 % de patients au score 0 dans la première cohorte contre 89,4 % (NS). Les facteurs pronostiques étaient superposables dont par exemple le nombre de patients avec au moins une métastase cérébrale qui était respectivement de 45 (27,9 %) et 32 (19,8 %) (NS). La survie médiane était de 158 jours dans la cohorte « CHIMIO » vs 395 jours (Log-rank, $p < 0,001$). Dans la cohorte « CHIMIOTHÉRAPIE », l'hospitalisation occupait 58 % du coût global, et 33 % pour le traitement. Les autres dépenses étaient anecdotiques. Pour les nouvelles thérapeutiques anticancéreuses, le coût du traitement représentait 89 % contre 8 % pour l'hospitalisation ce qui représentait en soi un changement de paradigme médico-économique. Le coût moyen par patient était d'environ 9 984 € pour la chimiothérapie en 1^{ère} ligne contre 92 989 € pour la cohorte « NOUVELLES THÉRAPIES », soit une augmentation d'un peu moins de 1000 %. Le ratio coût-efficacité était calculé à environ 88 698 € engagés en plus par année de vie gagnée, comparé à une prise en charge par chimiothérapie. Si on se base sur l'acceptabilité à payer retrouvée dans la littérature, comprise entre 80,000 € à 200,000 €, la probabilité que les nouvelles thérapies anticancéreuses proposées dans le mélanome soient pleinement coût-effective est quasi-certaine.

Durant ce travail, une autre équipe de Villejuif a conduit un projet similaire sous la direction du Pr Isabelle Borget dont l'article final a été co-écrit entre autres par Marguerite Kandel dont c'est la thèse d'Université. Il s'appuyait sur l'étude de Melbase, avec 1071 patients de 2013 à 2016. Leurs données démographiques sont superposables aux autres. La médiane de survie des patients était étonnamment de 23,6 mois, plus du double de notre cohorte. Pour expliquer cette différence, nous avons exclu les patients inclus en protocole puisque que l'analyse économique est nécessairement différente du fait des financements privés, par ailleurs nous notons que l'équipe villejuifoise a volontairement exclu les patients dont le suivi était inférieur à 6 mois (7,38 % de de leur cohorte originale, selon les chiffres proposés) et n'ayant pris aucun traitement systémique (1,86 % de leur cohorte originale, selon les chiffres proposés). Notons que ce sont ces mêmes 10 % de patients dont la survie est la plus réduite, *de facto*. En ce qui concerne la proportion des coûts induits par les traitements et les hospitalisations, elle est presque identique dans notre étude. Dans notre travail, le coût moyen engagé par patient est de 92 989 € alors qu'il est de 269 682 € chez eux. Là encore, notre moyenne est nécessairement abaissée par la proportion de patients dont le suivi est inférieur à 6 mois, exclus de cette étude, et qui représente presque un quart de notre effectif (36 patients dans la cohorte « NOUVELLES THÉRAPIES »). Cet écart entre leurs données est d'ailleurs discuté, contrastant avec les études Néerlandaises, Françaises ou Australiennes sur la question

dont les chiffres sont proches des nôtres.⁽⁵⁷⁾ Ils n'ont pas pu, non plus, intégrer l'impact de la toxicité dans le coût global de la prise en charge du patient. Les données extra-hospitalières n'ont pas été colligées, comme nous, du fait de la difficulté à intégrer ces mêmes données.

Plusieurs questionnements sont soulevés. Le premier d'entre eux est l'utilisation de l'immunothérapie en première intention y compris chez les patients porteurs de la mutation BRAF. Les recommandations Françaises, Européennes et Américaines s'accordent à dire que son utilisation en première intention chez des patients mutés BRAF avec une charge tumorale faible et un excellent état général est toutefois possible. Elle permet, en effet d'espérer une efficacité post-traitement de la part de l'immunothérapie, tout en conservant une deuxième ligne très efficace. Cette perspective en matière d'économie de santé, à survie égale bien entendu, mérite d'être discutée. Les études sur les sujets sont publiées lentement mais il s'agit d'une perspective très intéressante. De plus, le passage à une « flat-dose », c'est-à-dire une dose fixe indépendamment du poids du patient, a permis une économie certaine du nombre d'hospitalisations de jour (HDJ). Là-encore, pour les patients ne nécessitant pas une surveillance plus importante, le passage à une « flat-dose » mensuelle, permettrait d'économiser, d'autant que nous rappelons que les HDJ étaient bel et bien mensuels pour les traitements par chimiothérapie, alors que les patients étaient globalement plus altérés sur le plan général. Une autre question est soulevée par l'utilisation du pembrolizumab, dont le coût est similaire mais dont l'espacement entre les injections permet une « flat-dose » toutes les 6 semaines. Il s'agit-là d'une habitude de service, mais une réflexion est méritée. Enfin, pour ce qui est du suivi des patients en rémission complète, les imageries et examens tous les deux mois sont fréquents. Aucune étude ne permet à ce jour d'établir de protocole pouvant espacer la surveillance radiologique notamment et clinique.

Cette étude est nécessairement incomplète, d'une part car il s'agit d'un travail rétrospectif associé à ses biais classiques, et d'autre part car il s'agit d'une étude médico-économique basée sur l'étude des dossiers de patients, exhaustive certes mais qui ne peut remplacer l'accès à une base de données de la Sécurité Sociale. Dans une perspective plus lointaine, de meilleures données pourraient venir de l'analyse des patients RicMel associés aux données SNIIRAM.

Nous abordons enfin un questionnement presque plus philosophique qu'économique. Peut-on continuer à proposer sur le marché des thérapies de plus en plus chères, car elles sont de plus en plus innovantes, en sachant les brides annoncées par les économies de santé menées dans le monde occidental en ce moment. Comment l'acceptabilité à payer, pivot

majeur d'une étude médico-économique, va-t-elle évoluer au fur et à mesure du temps. Peut-on indéfiniment la dilater au point de ne plus avoir de limite ? Autrement dit, quel est le prix acceptable pour des gains en survie de plus en plus maigres au vu de l'espérance de vie et de l'avancée de la Science, dans le mélanome ou ailleurs ? Un traitement d'un million d'euros mérite-il d'être remboursé pour un gain de survie de 3 mois ? De 6 mois ? D'un an ?... Ces questionnements, très délicats mais définitivement actuels, doivent être discutés pour préparer de futures décisions médicosociales pertinentes : comment trouver un équilibre juste – mais toujours humain – entre des thérapeutiques de plus en plus chères et des gains de survie nécessairement de plus en plus réduits dans la population générale du fait du gain d'espérance de vie.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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*. 19 août 2010;363(8):711-23.
2. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2015;33(17):1889-94.
3. 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*. 22 janv 2015;372(4):320-30.
4. Kenneth A. Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care. 1963;53(5):941-73.
5. Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. *Surg Clin North Am*. févr 2020;100(1):1-12.
6. Moran B, Silva R, Perry AS, Gallagher WM. Epigenetics of malignant melanoma. *Semin Cancer Biol*. août 2018;51:80-8.
7. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *Vivo Athens Greece*. déc 2014;28(6):1005-11.
8. Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol*. mai 2001;44(5):755-61.
9. Colantonio S, Bracken MB, Beecker J. The association of indoor tanning and melanoma in adults: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. mai 2014;70(5):847-857.e18.
10. Guy GP, Berkowitz Z, Watson M, Holman DM, Richardson LC. Indoor Tanning Among Young Non-Hispanic White Females. *JAMA Intern Med*. 11 nov 2013;173(20):1920.
11. Gandini S, Stanganelli I, Magi S, Mazzoni L, Medri M, Agnoletti V, et al. Melanoma attributable to sunbed use and tan seeking behaviours: an Italian survey. *Eur J Dermatol*. janv 2014;24(1):35-40.
12. Sunburn and Sun Protective Behaviors Among Adults Aged 18-29 Years - United States, 2000-2010. *CDC Weekly*. Vol. 61 N°. 18. 11 mai 2012;
13. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*. janv 2005;41(1):28-44.
14. Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *The Lancet*. mars 2014;383(9919):816-27.
15. van Leeuwen MT, Webster AC, McCredie MRE, Stewart JH, McDonald SP, Amin J, et al. Effect of reduced immunosuppression after kidney transplant failure on risk of cancer: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 11 févr 2010;340(feb11 2):c570-c570.
16. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. DNA repair protects against cutaneous and internal neoplasia: evidence from xeroderma pigmentosum. *Carcinogenesis*. avr 1984;5(4):511-4.
17. Kraemer KH, DiGiovanna JJ. Forty Years of Research on Xeroderma Pigmentosum at the US National Institutes of Health. *Photochem Photobiol*. mars 2015;91(2):452-9.
18. Spanogle JP, Clarke CA, Aroner S, Swetter SM. Risk of second primary malignancies following cutaneous melanoma diagnosis: A population-based study. *J Am Acad Dermatol*. mai 2010;62(5):757-67.
19. Guy GP, Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LC, et al. Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections - United States, 1982-2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 5 juin 2015;64(21):591-6.

20. Dvorak K, Aggeler B, Palting J, McKelvie P, Ruzkiewicz A, Waring P. Immunohistochemistry with the anti-BRAF V600E (VE1) antibody: impact of pre-analytical conditions and concordance with DNA sequencing in colorectal and papillary thyroid carcinoma. *Pathology (Phila)*. oct 2014;46(6):509-17.
21. Pakneshan S, Salajegheh A, Smith RA, Lam AKY. Clinicopathological relevance of BRAF mutations in human cancer. *Pathology (Phila)*. 2013;45(4):346-56.
22. Société Française de Dermatologie, Institut National du Cancer. Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV. Institut National du Cancer; 2017. (Recommandations et référentiels).
23. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. févr 2016;54:139-48.
24. McDermott D, Haanen J, Chen TT, Lorigan P, O'Day S. Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20). *Ann Oncol*. oct 2013;24(10):2694-8.
25. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 17 oct 2019;381(16):1535-46.
26. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2 juill 2015;373(1):23-34.
27. 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*. sept 2016;17(9):1248-60.
28. 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.
29. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala 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*. mai 2018;19(5):603-15.
30. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. juin 2016;17(6):757-67.
31. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 08 2017;376(23):2211-22.
32. Guillot B, Dupuy A, Pracht M, Jeudy G, Hindie E, Desmedt E, et al. [New guidelines for stage III melanoma (the French Cutaneous Oncology Group)]. *Ann Dermatol Venereol*. mars 2019;146(3):204-14.
33. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 10 mai 2018;378(19):1789-801.
34. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 9 nov 2017;377(19):1824-35.

35. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III *BRAF* -Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 9 nov 2017;377(19):1813-23.
36. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg*. sept 1995;181(3):193-201.
37. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 15 oct 1998;83(8):1664-78.
38. Thiam A, Zhao Z, Quinn C, Barber B. Years of life lost due to metastatic melanoma in 12 countries. *J Med Econ*. 3 mars 2016;19(3):259-64.
39. Chambaretaud S, Hartmann L. Économie de la santé : avancées théoriques et opérationnelles. *Rev OFCE*. 2004;91(4):235.
40. Organisation Mondiale de la Santé. VIH/SIDA, tuberculose et paludisme : faire reculer le paludisme. juill 2003;
41. Saily JC, Lebrun T. L'évaluation économique des actions de santé. déc 1996;(17):XXVI.
42. Tsao H, Rogers GS, Sober AJ. An estimate of the annual direct cost of treating cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. mai 1998;38(5):669-80.
43. Alexandrescu DT. Melanoma costs: a dynamic model comparing estimated overall costs of various clinical stages. *Dermatol Online J*. 15 nov 2009;15(11):1.
44. Cristofolini M, Bianchi R, Boi S, Decarli A, Hanau C, Micciolo R, et al. Analysis of the cost-effectiveness ratio of the health campaign for the early diagnosis of cutaneous melanoma in Trentino, Italy. *Cancer*. 15 janv 1993;71(2):370-4.
45. Garattini L, Cainelli T, Tribbia G, Scopelliti D. Economic evaluation of an educational campaign for early diagnosis of cutaneous melanoma. *PharmacoEconomics*. févr 1996;9(2):146-55.
46. Bassères N, Grob JJ, Richard MA, Thirion X, Zarour H, Noe C, et al. Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. *Dermatol Basel Switz*. 1995;191(3):199-203.
47. Girgis A, Clarke P, Burton RC, Sanson-Fisher RW. Screening for melanoma by primary health care physicians: a cost-effectiveness analysis. *J Med Screen*. 1996;3(1):47-53.
48. Hillner BE, Agarwala S, Middleton MR. Post hoc economic analysis of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of advanced metastatic melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. avr 2000;18(7):1474-80.
49. Cashin RP, Lui P, Machado M, Hemels MEH, Corey-Lisle PK, Einarson TR. Advanced Cutaneous Malignant Melanoma: A Systematic Review of Economic and Quality-of-Life Studies. *Value Health*. mars 2008;11(2):259-71.
50. Chevalier J, Bonastre J, Avril MF. The economic burden of melanoma in France: assessing healthcare use in a hospital setting: *Melanoma Res*. févr 2008;18(1):40-6.
51. 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*. déc 2018;105:33-40.
52. Franken MG, Leeneman B, Aarts MJB, van Akkooi ACJ, van den Bergmortel FWPJ, Boers-Sonderen MJ, et al. Trends in survival and costs in metastatic melanoma in the era of novel targeted and immunotherapeutic drugs. *ESMO Open*. déc 2021;6(6):100320.
53. Fleeman N, Bagust A, Beale S, Boland A, Dickson R, Dwan K, et al. Dabrafenib for Treating Unresectable, Advanced or Metastatic *BRAF* V600 Mutation-Positive Melanoma: An Evidence Review Group Perspective. *PharmacoEconomics*. sept 2015;33(9):893-904.

54. Pike E, Hamidi V, Saeterdal I, Odgaard-Jensen J, Klemp M. Multiple treatment comparison of seven new drugs for patients with advanced malignant melanoma: a systematic review and health economic decision model in a Norwegian setting. *BMJ Open*. août 2017;7(8):e014880.
55. Loong HH, Wong CKH, Leung LKS, Tan SC, Jen J, Lee MYK, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab compared to standard of care as first line treatment for patients with advanced melanoma in Hong Kong. *Cost Eff Resour Alloc CE*. 2020;18:2.
56. Gorry C, McCullagh L, Barry M. Economic Evaluation of Systemic Treatments for Advanced Melanoma: A Systematic Review. *Value Health*. janv 2020;23(1):52-60.
57. Gibson EJ, Begum N, Koblbauer I, Dranitsaris G, Liew D, McEwan P, et al. Economic Evaluation of Single versus Combination Immuno-Oncology Therapies: Application of a Novel Modelling Approach in Metastatic Melanoma. *Clin Outcomes Res*. mai 2020;Volume 12:241-52.
58. Oh A, Tran DM, McDowell LC, Keyvani D, Barcelon JA, Merino O, et al. Cost-Effectiveness of Nivolumab-Ipilimumab Combination Therapy Compared with Monotherapy for First-Line Treatment of Metastatic Melanoma in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. juin 2017;23(6):653-64.
59. De Francesco M, Lamotte M, Ascierto PA, Di Rienzo P, Asukai Y. Economic Evaluation of Ipilimumab in First Line Treatment of Advanced Melanoma in Italy. *Glob Reg Health Technol Assess Ital North Eur Span*. mars 2016;3(2):GRHTA.5000230.
60. Bohensky MA, Pasupathi K, Gorelik A, Kim H, Harrison JP, Liew D. A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab Compared with Ipilimumab for the Treatment of BRAF Wild-Type Advanced Melanoma in Australia. *Value Health*. déc 2016;19(8):1009-15.
61. Wang J, Chmielowski B, Pellissier J, Xu R, Stevinson K, Liu FX. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Ipilimumab-Naïve Patients with Advanced Melanoma in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. févr 2017;23(2):184-94.
62. Delea TE, Amdahl J, Wang A, Amonkar MM, Thabane M. Cost Effectiveness of Dabrafenib as a First-Line Treatment in Patients with BRAF V600 Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma in Canada. *Pharmacoeconomics*. avr 2015;33(4):367-80.
63. Pan-Canadian Oncology Drug Review. pCODR Final Economic Guidance Report - Dabrafenib (Tafinlar) for Metastatic Melanoma. 2013.
64. Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation for Vemurafenib (Zelboraf) for Advanced Melanoma. 2012.
65. Atkins MB, Tarhini A, Rael M, Gupte-Singh K, O'Brien E, Ritchings C, et al. Comparative efficacy of combination immunotherapy and targeted therapy in the treatment of *BRAF* - mutant advanced melanoma: a matching-adjusted indirect comparison. *Immunotherapy*. mai 2019;11(7):617-29.
66. Kohn CG, Zeichner SB, Chen Q, Montero AJ, Goldstein DA, Flowers CR. Cost-Effectiveness of Immune Checkpoint Inhibition in *BRAF* Wild-Type Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 10 avr 2017;35(11):1194-202.
67. Ghetti G, D'Avella MC, Pradelli L. Preliminary Cost-Effectiveness and Cost-Utility Analysis of Cemiplimab in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Italy. *Clin Outcomes Res*. févr 2021;Volume 13:121-33.
68. Copley-Merriman C, Stevinson K, Liu FX, Wang J, Mauskopf J, Zimovetz EA, et al. Direct costs associated with adverse events of systemic therapies for advanced melanoma: Systematic literature review. *Medicine (Baltimore)*. août 2018;97(31):e11736.
69. Les Cancers en France. Institut Nationale du Cancer; 2013. (Les Données du Cancer). Report No.: Edition 2013.

70. Aceituno S, Canal C, Paz S, Gonzalez P, Marquez-Rodas I. Cost-Effectiveness of Ipilimumab for Previously Untreated Patients with Advanced Metastatic Melanoma in Spain. *Value Health*. nov 2014;17(7):A631.
71. Bernard-Arnoux F, Lamure M, Ducray F, Aulagner G, Honnorat J, Armoiry X. The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-Oncol*. août 2016;18(8):1129-36.
72. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2019. *Eur J Cancer*. févr 2020;126:159-77.
73. Freeman M, Betts KA, Jiang S, Du EX, Gupte-Singh K, Lu Y, et al. Indirect Treatment Comparison of Nivolumab Versus Observation or Ipilimumab as Adjuvant Therapy in Resected Melanoma Using Pooled Clinical Trial Data. *Adv Ther*. oct 2019;36(10):2783-96.
74. Bregman B, Teitsson S, Orsini I, Cotté FE, Amadi A, Moshyk A, et al. Cost–Utility Analysis of Nivolumab in Adjuvant Treatment of Melanoma in France. *Dermatol Ther [Internet]*. 13 sept 2020 [cité 26 oct 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s13555-020-00446-z>
75. Bensimon AG, Zhou ZY, Jenkins M, Song Y, Gao W, Signorovitch J, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab for the adjuvant treatment of resected high-risk stage III melanoma in the United States. *J Med Econ*. 3 oct 2019;22(10):981-93.
76. Gerbasi ME, Stellato D, Ghate SR, Ndife B, Moynahan A, Mishra D, et al. Cost-effectiveness of dabrafenib and trametinib in combination as adjuvant treatment of BRAF V600E/K mutation-positive melanoma from a US healthcare payer perspective. *J Med Econ*. 2 déc 2019;22(12):1243-52.

**Vu, la Présidente du Jury et directrice de
Thèse,**
(tampon et signature)



Professeur Brigitte DRENO

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Étude comparative médico-économique des approches par chimiothérapie et des nouvelles thérapies anticancéreuses dans le mélanome de stade IIIC ou IV

RESUME (10 lignes)

Le mélanome est un cancer fréquent en France. L'arrivée des thérapies ciblées et des immunothérapies après 2010 a profondément modifié sa prise en charge avec une augmentation de la survie au prix d'une augmentation importante des coûts de traitement.

L'objectif est de comparer l'efficacité médicoéconomique des nouveaux anticancéreux aux anciens dans le mélanome de stade IIIC/IV en vie réelle. Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée dans le service de dermatologie du CHU de Nantes de 2008 à 2013 sur 322 patients.

Le coût moyen par patient est de 9984 € pour la chimiothérapie en 1^{ère} ligne et 92989 € pour la cohorte immunothérapie et thérapies ciblées. Le ratio coût-efficacité était calculé à 88698 € engagés en plus par année de vie gagnée, comparé à une prise en charge par chimiothérapie.

Les études médico-économiques sont peu nombreuses dans le mélanome. Nous rapportons dans cette étude les premières données nationales comparant la prise en charge avant et après l'arrivée des nouvelles thérapies au stade IIIC/IV en vie réelle. Le coût de traitement a significativement augmenté, parallèlement à la survie. Il reste toutefois acceptable compte tenu du bénéfice thérapeutique. Il serait intéressant de réaliser cette même étude au stade adjuvant en tenant compte de la rechute des patients.

MOTS-CLES

Immunothérapie, Médico-économie, Mélanome stade IIIC, Mélanome stade IV, Thérapie ciblée anti-BRAF/anti-MEK