Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

OPDIVO[MC] – Mélanome

Avis transmis à la ministre en février 2019

Marque de commerce : Opdivo
Dénomination commune : Nivolumab
Fabricant : B.M.S.
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 10 mg/ml (4 ml et 10 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Opdivo[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement adjuvant du mélanome, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue

- en monothérapie, pour le traitement adjuvant d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques régionaux, ou avec des métastases en transit ou satellites sans atteinte ganglionnaire, ou avec des métastases à distance, chez les personnes :

  - dont le mélanome a été complètement réséqué;
    et
  - dont la dernière résection a été réalisée dans les 12 semaines précédentes;
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

  Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de récidive de la maladie.

  La durée maximale du traitement est de 12 mois.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

À l'intention du public

Le nivolumab (Opdivo[MC]) est une immunothérapie utilisée pour prévenir ou repousser la réapparition d'un mélanome à un stade avancé après une chirurgie qui le retire complètement. Le mélanome est un type de cancer de la peau relativement peu fréquent et grave. Actuellement, les patients à ce stade de la maladie ne reçoivent généralement pas de traitement anticancéreux après la chirurgie; ils sont suivis par leur médecin qui vérifie périodiquement que le mélanome n'est pas réapparu. Malheureusement, la majorité d'entre eux vont voir leur cancer réapparaître.

L'évaluation de l'efficacité du nivolumab repose sur une étude de bonne qualité. Les résultats montrent que le nivolumab retarde la réapparition du cancer par rapport à l'ipilimumab (Yervoy[MC]), un autre médicament anticancéreux. Par contre, on ne sait pas, pour l'instant, si ce médicament prolonge la vie des patients, mais il ne semble pas en détériorer la qualité.

Le coût d'un traitement de 12 mois au nivolumab est élevé. Le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est néanmoins favorable lorsqu'il est comparé à l'absence de traitement. Par ailleurs, l'INESSS estime qu'au cours des 3 prochaines années, ce traitement entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 43,6 millions de dollars sur le budget des établissements de santé.

L'INESSS est conscient de l'importance de prévenir la réapparition d'un mélanome une fois ce dernier retiré. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable, afin de permettre d'aider le plus de personnes possible dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, l'INESSS recommande à la ministre de rembourser ce médicament à la condition que son utilisation soit encadrée et que le fabricant contribue à réduire le fardeau économique pour le système de santé.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le nivolumab est un anticorps monoclonal recombinant humain, conçu pour bloquer l'interaction entre le récepteur de mort cellulaire programmé 1 (PD-1) et ses ligands (PD-L1 et 2) produits par les cellules tumorales et présentatrices de l'antigène. La liaison des ligands au récepteur PD-1 situé à la surface des lymphocytes T limite l'activité et la surveillance immunologique de ces derniers dans les tissus périphériques ainsi que la production de cytokines. En inhibant cette liaison, le nivolumab permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive la réponse immunitaire antitumorale.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Le nivolumab est administré par voie intraveineuse et est notamment indiqué « pour le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques régionaux, avec métastases en transit/satellites sans atteinte ganglionnaire ou avec métastases à distance, en tant que traitement adjuvant après la résection complète ». Il s'agit de la première évaluation d'Opdivo[MC] par l'INESSS pour cette indication, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le mélanome est la forme la plus agressive de cancer de la peau. Il est provoqué par la transformation des mélanocytes à la suite de l'acquisition d'altérations géniques affectant les voies de signalisation intracellulaire. Depuis trente ans environ, le taux d'incidence normalisé selon l'âge a progressé d'environ 2 % à 3 % par année (Apalla 2017). La Société canadienne du cancer estime que 1 femme sur 74 et 1 homme sur 56 seront atteints d'un mélanome durant leur vie. Au Québec, en 2017, un peu plus de 1 000 nouveaux cas de mélanome ont été diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie sont estimés à plus de 300. La majorité des mélanomes sont diagnostiqués à un stade précoce (84 %) et sont efficacement traités par la chirurgie. Les diagnostics au stade régional (envahissement ganglionnaire) représentent environ 9 % des cas et ceux au stade avancé, 4 %. Le taux de survie relative à 5 ans à ces stades est respectivement de 98 %, 64 % et 23 % (Noone 2018).

Le risque de récidive après une résection complète augmente avec le stade de la maladie. Ainsi, environ 60 à 70 % des mélanomes de stade III à risque élevé (présence de métastases ganglionnaires de plus de 1 mm) auront récidivé, principalement à distance, cinq ans après leur diagnostic (Romano 2010). Le pronostic de ces patients est alors sombre, avec des taux de survie à cinq ans avoisinant les 20 %. Actuellement, il n'existe aucun traitement systémique adjuvant standard pour le mélanome. L'interféron alpha-2b (INF-α) est la seule option thérapeutique approuvée, mais son utilisation est limitée en raison de sa très grande toxicité et de son efficacité modeste. La plupart des patients ne reçoivent aucun traitement; la surveillance active est recommandée.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude CheckMate 238 (EMA 2018, Weber 2017, Weber 2018) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une comparaison indirecte ajustée non publiée a également été appréciée.

L'étude CheckMate 238 est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du nivolumab à celles de l'ipilimumab. Elle a été réalisée sur 906 personnes de 15 ans ou plus atteintes d'un mélanome de stade IIIB/C ou IV selon la 7[e] édition des critères de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer), complètement réséqué (dans les 12 semaines précédant la répartition aléatoire), mais à risque élevé de récidive. Ces sujets devaient présenter un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le stade de la maladie et l'expression tumorale de PD-L1 au seuil de 5 %. Le nivolumab était administré à la posologie de 3 mg/kg toutes les deux semaines et l'ipilimumab à la posologie de 10 mg/kg toutes les trois semaines pour les quatre premières doses, puis toutes les 12 semaines. Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

toxicité inacceptable ou un maximum de 12 mois. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue, mais la dose ne pouvait pas être réduite.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans récidive évaluée par les investigateurs. Une analyse intermédiaire était prévue au protocole; elle a été réalisée après la survenue de 360 événements témoignant d'une récidive ou du décès. Les seuils de signification statistique ont été ajustés pour la multiplicité des analyses. Les principaux résultats, obtenus chez la population en intention de traiter après des suivis médian et minimal de 19,5 mois et 24 mois respectivement, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude CheckMate 238 (EMA 2018, Weber 2017, Weber 2018)

Paramètre d'efficacité[a]	Nivolumab (n = 453)	Ipilimumab (n = 453)	RRI (IC) et valeur p
ANALYSE INTERMÉDIAIRE DE LA SURVIE SANS RÉCIDIVE : SUIVI MÉDIAN DE 19,5 MOIS (15 MAI 2017)			
Survie médiane sans récidive[b]	Non atteinte	Non atteinte	0,65 (0,51 à 0,83)[c] p < 0,001[d]
Survie médiane sans métastase à distance	Non atteinte	Non atteinte	0,73 (0,55 à 0,95)[e]
MISE À JOUR : SUIVI MINIMAL DE 24 MOIS (17 DÉCEMBRE 2017)			
Survie médiane sans récidive[b]	30,8 mois[f]	24,1 mois	0,66 (0,54 à 0,81)[e] p < 0,001
Survie sans récidive estimée à 30 mois[g]	60,4 %	44,4 %	n.d.

IC : Intervalle de confiance; n.d. : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Selon les investigateurs.

b Définie par le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la première date documentée de récidive (locorégionale ou à distance), de nouveaux mélanomes primaires ou la mort peu importe la cause.

c Intervalle de confiance à 97,56 %.

d Les résultats obtenus ont atteint le seuil de significativité prédéfini de 0,0244, calculé selon la méthode d'O'Brien-Flemming.

e Intervalle de confiance à 95 %.

f Cette médiane estimée repose sur un faible nombre d'événements (38 % de maturité).

g Ces données proviennent de l'European Medicines Agency (EMA 2018) et sont exprimées en pourcentage de patients.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et elle est jugée de bonne qualité méthodologique malgré certaines limites.
- Un risque de biais de détection est présent : le paramètre principal est subjectif et il a été évalué par les investigateurs. Bien que l'insu semble avoir été préservé, les effets indésirables différentiels pourraient l'avoir compromis. L'effet de cet élément sur les résultats est inconnu, mais pourrait avoir favorisé le nivolumab. Une évaluation par un comité indépendant aurait été souhaitable.
- Un risque de biais d'attrition est également présent : la proportion de patients ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est très élevée dans le groupe ipilimumab, alors qu'elle est beaucoup plus faible avec le nivolumab (41,7 % contre 7,7 %). Selon les experts consultés, ces abandons reflèteraient possiblement ce qui serait vu en clinique.
- Les risques de biais de sélection et de performance sont jugés faibles : l'étude est à double insu, elle comporte un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes, une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents, très peu de sujets ont été perdus au suivi et peu de déviations majeures au protocole ont été relevées. De plus, le plan statistique est adéquat.

- Le paramètre d'évaluation principal est jugé approprié dans le contexte d'un traitement adjuvant.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Le comparateur utilisé dans l'étude CheckMate 238 est l'ipilimumab. Étant donné que ce dernier n'est pas commercialisé au Canada pour le traitement adjuvant du mélanome résécable, une évaluation de son efficacité a été réalisée par l'INESSS. Celui-ci est d'avis que les résultats de l'étude de phase III EORTC 18071 démontrent que l'ipilimumab permet de prolonger significativement la survie sans récidive et la survie globale des patients, par rapport à un placebo (Eggermont 2016). Par conséquent, bien qu'au Québec, le standard de soin à ce stade de la maladie, soit la surveillance active (absence de traitement médicamenteux), l'INESSS juge que l'ipilimumab est un comparateur actif acceptable.
- La dose d'ipilimumab utilisée (10 mg/kg) est considérée comme élevée en comparaison de la dose de 3 mg/kg approuvée par Santé Canada en contexte métastatique. Il est à noter que Santé Canada n'avait pas approuvé la dose de 10 mg/kg, en raison de sa grande toxicité.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci avaient un âge médian de 55 ans et la plupart présentaient un statut de performance selon l'ECOG de 0 (90 %). La majorité des patients étaient atteints d'un mélanome de stade IIIB (34 %) ou IIIC (47 %). Une mutation du gène BRAF était présente chez 42 % des patients, une atteinte ganglionnaire macroscopique chez 59 % et des ulcérations (stade III) chez 39 %.
- L'expression de PD-L1 est détectée dans au moins 5 % des cellules tumorales chez environ 34 % des patients.
- Selon les experts cliniques consultés, la population étudiée est représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie

Les résultats de l'analyse intermédiaire démontrent que le nivolumab prolonge significativement la survie sans récidive des patients atteints d'un mélanome de stade IIIB, IIIC ou IV, complètement réséqué, comparativement à l'ipilimumab. Bien que l'ampleur du gain ne puisse être déterminée en raison de l'immaturité des données, la diminution de 35 % du risque de récidive ou de décès est jugée importante. Comme il est souvent observé dans le cas des immunothérapies, les courbes de survie ne se dissocient qu'après 3 mois de traitement. Les résultats des analyses de sous-groupes prédéfinis semblent indiquer un bénéfice en faveur du nivolumab, sans égard au statut BRAF de la tumeur et à la proportion de cellules tumorales qui expriment PD-L1 (au seuil de 5 %). Par contre, les analyses selon le stade de la maladie ne dénotent un tel bénéfice que chez les patients atteints d'un mélanome de stade III. Pour le sous-groupe atteint d'un mélanome de stade IV, aucune différence entre les groupes n'a pu être mise en évidence. Ces sous-analyses sont toutefois exploratoires, ce qui limite leur interprétation. Par ailleurs, les résultats obtenus pour la survie sans métastase à distance concordent avec ceux de la survie sans récidive et supportent donc le paramètre d'évaluation principal. En ce qui concerne la survie globale, ce paramètre n'a pas été évalué au moment de l'analyse intermédiaire et aucune conclusion ne peut être tirée. La première analyse de survie globale sera réalisée après un suivi minimal de 36 mois chez tous les patients.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Des effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 14 % des patients traités au nivolumab comparativement à 46 % de ceux ayant reçu l'ipilimumab. Les principaux avec le nivolumab sont la diarrhée (1,5 % contre 9,5 %), l'élévation de l'enzyme hépatique ALT (1,1 % contre 5,7 %) et les éruptions cutanées (1,1 % contre 3,1 %). Le pourcentage de sujets ayant cessé le traitement en raison d'effets indésirables est inférieur dans le groupe recevant le nivolumab (8 % contre 42 %). En somme, la toxicité du nivolumab est acceptable et il est généralement bien toléré.

Des données de qualité de vie sont rapportées à l'aide du *Quality-of-Life Questionnaire Core module 30* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC). Ce questionnaire est reconnu et validé. Notons qu'au moins 85 % des sujets évaluables ont répondu au questionnaire jusqu'à la semaine 49. Il ressort notamment de ces analyses qu'il n'y a pas de différence cliniquement significative quant à la variation moyenne du score de santé globale dans le temps, par rapport aux valeurs initiales, dans les deux groupes. De plus, il ne semble pas y avoir de différence de qualité de vie entre les groupes. L'INESSS est d'avis que le nivolumab ne semble pas avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients, mais il ne s'explique toutefois pas l'absence de différence entre les groupes étant donné la toxicité très importante de l'ipilimumab. Par conséquent, ces résultats doivent être interprétés avec une grande prudence.

Les résultats de la mise à jour de l'étude effectuée après un suivi minimal de 24 mois (Hauschild) corroborent ceux qui ont été observés lors de l'analyse précédente. Un gain de survie sans récidive de 6,7 mois en faveur du nivolumab est maintenant observé. L'ampleur de ce gain est toutefois hautement incertaine, car la médiane dans le groupe nivolumab a été estimée sur la base d'un faible nombre de patients à risque. Le pourcentage de patients sans récidive à 30 mois est estimé à 60,4 % dans le groupe nivolumab et à 44,4 % dans le groupe ipilimumab (différence de 16 %). L'INESSS juge cette différence importante.

Comparaison entre le nivolumab et le placebo

La plupart des patients à ce stade de la maladie ne reçoivent aucun traitement et leur prise en charge repose principalement sur la surveillance active. Puisqu'aucune étude ne compare directement l'efficacité du nivolumab à celle d'un placebo, une comparaison indirecte ajustée non publiée réalisée, par le fabricant, a été appréciée. L'étude utilisée pour documenter l'efficacité du placebo est l'étude de phase III EORTC 18071, qui compare ce dernier à l'ipilimumab (Eggermont 2015, Eggermont 2016). Bien que le devis de cette étude et celui de l'étude CheckMate 238 soient assez similaires, certains éléments sont différents, notamment certaines caractéristiques des populations étudiées, les facteurs de stratification, les durées maximales de traitement et les suivis médians. En effet, l'étude CheckMate 238 inclut des patients atteints d'un mélanome de stades IIIB/C ou IV, tandis que l'étude EORTC 18071 regroupe des patients atteints d'un mélanome de stade III (A à C) seulement. De plus, la durée maximale de traitement dans l'étude CheckMate 238 était de 12 mois, tandis qu'elle était de 3 ans dans l'étude EORTC 18071. Néanmoins, l'INESSS considère que la qualité méthodologique de cette comparaison indirecte est somme toute acceptable et que les méthodes statistiques utilisées ainsi que les ajustements effectués sont adéquats et permettent de comparer l'efficacité du nivolumab à celle du placebo chez les patients atteints d'un mélanome de stades IIIB ou IIIC. En raison des limites énumérées, les résultats dans la population en intention de traiter doivent être interprétés avec prudence et il appert difficile de les extrapoler spécifiquement au mélanome de stades IIIA et IV. Ainsi, les résultats de cette comparaison indirecte semblent indiquer que le nivolumab est plus efficace qu'un placebo pour

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

prolonger la survie sans récidive. Par contre, aucune conclusion ne peut être tirée en ce qui concerne la survie globale, ce paramètre d'intérêt n'ayant pas fait l'objet d'une analyse particulière dans la comparaison indirecte.

Perspective du clinicien
Aucune lettre de cliniciens n'a été reçue au cours de l'évaluation. Les éléments mentionnés proviennent de l'opinion de ceux consultés par l'INESSS.

Les cliniciens font remarquer que la majorité des patients atteints d'un mélanome complètement réséqué de stade III récidiveront dans les cinq années suivantes. Jusqu'à présent, seul l'INF-α était approuvé à ce stade de la maladie. L'usage de ce traitement a toutefois été presque totalement abandonné, car il est très toxique et peu efficace. Les patients sont souvent anxieux lorsqu'ils apprennent qu'aucun traitement permettant de diminuer les risques de récidive n'est disponible. L'arrivée de molécules efficaces en contexte adjuvant représente une avancée importante dans le traitement du mélanome résécable. Une étude d'un niveau de preuve élevé démontre que le nivolumab retarde les récidives, comparativement à l'ipilimumab, sans altérer la qualité de vie des patients. Étant donné son comparateur, cette étude ne permettra pas de déterminer si le nivolumab pourra allonger la vie des patients comparativement à la surveillance active. Cependant, il se peut que ce soit cliniquement le cas, étant donné qu'un gain de survie sans progression corrélé à un gain de survie globale en faveur de l'ipilimumab a été démontré par rapport au placebo.

Les cliniciens soulignent qu'il est difficile de déterminer quel serait le délai maximal pour instaurer un traitement adjuvant après une résection chirurgicale dans le contexte clinique actuel. Ils sont d'avis qu'en l'absence d'autres données, un délai de 12 semaines tel qu'utilisé dans les études cliniques constitue une limite raisonnable.

L'arrivée du nivolumab comme traitement adjuvant du mélanome de stade IIIB, IIIC ou IV, complètement réséqué, soulève un questionnement sur la séquence de traitements ultérieure. Aucune donnée permettant de se positionner sur la réexposition au nivolumab n'est disponible. Seules des conclusions portant sur l'efficacité du nivolumab comme traitement adjuvant à la suite d'une résection chirurgicale peuvent être retenues. Dans une perspective de guérison, les cliniciens sont d'avis qu'ils ne retraiteraient pas avec un anti-PD-1 un patient qui récidive pendant un traitement au nivolumab. Cependant, en l'absence de progression pendant le traitement adjuvant, les cliniciens jugent qu'il est raisonnable d'envisager qu'un traitement subséquent avec un agent ciblant la voie de signalisation PD-1 pourrait être efficace au stade avancé non résécable ou métastatique. Dans l'attente de données probantes, il serait pertinent de ne pas empêcher l'usage subséquent d'une immunothérapie ciblant la voie de signalisation PD-1 en contexte de maladie avancée non résécable ou métastatique. Par contre, lorsqu'une récidive survient pendant le traitement adjuvant, un anti-PD-1 ne devrait pas être administré au stade avancé non résécable ou métastatique.

Perspective du patient
L'INESSS a reçu une lettre de la fondation Save Your Skin au cours de l'évaluation du nivolumab. Les éléments mentionnés proviennent de cette correspondance.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

La qualité de vie des patients atteints d'un mélanome de stade III ou IV complètement réséqué est généralement assez préservée. Toutefois, certains patients ressentent de la douleur et de la fatigue. D'autres vont devoir vivre avec les conséquences de l'intervention chirurgicale, notamment un lymphœdème, des dommages nerveux ou des cicatrices importantes, voire défigurantes. De plus, étant donné les risques élevés de récidive, la plupart des patients font état de problèmes psychologiques tels que le stress, l'anxiété, la dépression et l'insomnie. Ces symptômes peuvent nuire au patient, à sa capacité à remplir ses obligations familiales ainsi qu'à accomplir son travail ou ses activités quotidiennes. La seule option thérapeutique actuellement disponible, l'interféron, est très toxique et peu efficace. La plupart des patients ne reçoivent donc aucun traitement, ce qui contribue à l'augmentation de leur anxiété. Par conséquent, il existe un besoin de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. L'accès à une thérapie peu toxique permettant aux patients de retarder le plus longtemps possible la récidive est très important.

Besoin de santé

Jusqu'à 70 % des personnes atteintes d'un mélanome de stade III ou IV complètement réséqué auront une récidive de la maladie dans les cinq années suivant le diagnostic. À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement systémique adjuvant standard. L'INF-α est la seule option thérapeutique approuvée, mais son utilisation est limitée en raison de sa très grande toxicité. La plupart des patients ne reçoivent donc aucun traitement.

Le nivolumab représenterait donc une nouvelle option thérapeutique pour le traitement adjuvant du mélanome de stade III ou IV, complètement réséqué. L'INESSS juge que les bénéfices cliniques observés sur la survie sans récidive répondent à un besoin de santé important chez ces patients.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le nivolumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement adjuvant du mélanome de stades IIIB/C ou IV, complètement réséqué.

Motifs de la position unanime

- Les données proviennent d'une étude dont le niveau de preuve est élevé et de bonne qualité.
- Le nivolumab améliore de façon significative la survie sans récidive des patients par rapport à l'ipilimumab, un traitement dont l'INESSS reconnaît l'efficacité, mais qui n'est pas utilisé dans le contexte québécois de soins.
- En l'absence de données comparatives, la comparaison indirecte évaluée permet de reconnaître un bénéfice sur la survie sans récidive au nivolumab par rapport à la surveillance active. Aucun gain sur la survie globale n'est cependant démontré. Toutefois, un bénéfice pourrait être plausible par rapport à la surveillance active, étant donné les gains de survie sans récidive et de survie globale en faveur de l'ipilimumab, par rapport au placebo, observé dans l'étude EORTC 18071.
- Le nivolumab est généralement bien toléré et il ne semble pas altérer la qualité de vie des patients.
- Dans l'attente de données probantes, il serait raisonnable de ne pas empêcher l'usage

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

subséquent d'une immunothérapie ciblant la voie de signalisation PD-1 en contexte de maladie avancée non résécable ou métastatique, en l'absence de progression pendant le traitement adjuvant. Par contre, lorsqu'une récidive survient pendant le traitement adjuvant, un anti-PD-1 ne devrait pas être administré au stade avancé non résécable ou métastatique.

- Le nivolumab représente une nouvelle option de traitement à un stade de la maladie où aucun traitement avéré efficace n'est disponible. Il pourrait répondre à un besoin clinique chez les patients atteints d'un mélanome de stades IIIB/C ou IV complètement réséqué, mais présentant un risque élevé de récidive.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix soumis des fioles de 40 mg et de 100 mg de nivolumab est de 782,22 $ et de 1 955,56 $, respectivement. Pour une personne de 70 kg, le coût de traitement d'une durée maximale de 12 mois est de 111 858 $. Les pertes en médicament sont considérées dans le calcul des coûts en fonction de la durée de stabilité du produit.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental du nivolumab comparativement à la surveillance active, pour le traitement adjuvant du mélanome de stade III ou IV après résection complète. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans récidive de la maladie, la survie après la récidive de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de la comparaison indirecte ajustée non publiée fournie par le fabricant et de l'étude CheckMate 238. Ces données sont extrapolées sur l'horizon temporel à l'aide de différents modèles paramétriques. Concernant la survie globale, faute de données dans l'étude CheckMate 238, la modélisation repose sur une équation de corrélation faisant le lien entre la survie globale et la survie sans récidive;
- intègre des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie tirées de l'étude CheckMate 238, obtenues avec l'*EuroQoL Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire*. Des décréments d'utilité sont appliqués pour prendre en compte les effets indésirables;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des médicaments et de leur administration, du suivi médical, des traitements subséquents, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables, ainsi que les coûts indirects, notamment ceux liés aux déplacements des patients pour l'administration du traitement et aux pertes de productivité.

Selon le fabricant, le ratio coût-utilité incrémental s'établit à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de [redacted] $/QALY gagné. De plus, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné et 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] % et [redacted] %, respectivement.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est acceptable. Toutefois, il a relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental et a notamment apporté les modifications suivantes :

- Pertes de productivité : Le fabricant a intégré dans le modèle des coûts liés à la productivité des patients de manière différentielle entre les traitements selon la survie. Ces pertes de productivité sont occasionnées par le décès des patients avant l'âge prévu de la retraite et elles sont plus importantes chez ceux sous surveillance active que sous nivolumab. Cette approche n'a pas été jugée appropriée par l'INESSS.
- Pertes en médicament : En raison de l'usage répandu du nivolumab pour d'autres indications, l'INESSS suppose qu'il n'y aurait pas de pertes avec ce produit.
- Traitements subséquents : Le fabricant considère plusieurs traitements subséquents, comparables à ceux administrés aux sujets atteints d'une maladie récidivante de l'étude CheckMate 238. À partir de l'avis des experts consultés, des proportions d'utilisation ainsi que des coûts de traitement différents sont retenus par l'INESSS, selon ce qui est attendu en pratique clinique au Québec.
- Survie globale : Une incertitude importante réside sur l'ampleur du gain de survie globale entre le nivolumab et le placebo. L'INESSS est d'avis qu'avec les données probantes disponibles, un gain est plausible, mais il ne peut toutefois se prononcer avec certitude sur son ampleur. L'étude EORTC 18071 (Eggermont 2016) fait état d'un gain de survie globale en faveur de l'ipilimumab par rapport au placebo. Cela, selon l'avis des experts de l'INESSS, peut être considéré comme le gain de survie potentiellement minimal du nivolumab. Bien qu'il soit conscient qu'il s'agisse d'une méthode imparfaite et empreinte de biais, l'INESSS préfère utiliser les résultats de survie globale provenant de cette étude afin de renseigner le modèle sur l'ampleur du gain entre le nivolumab et le placebo. Pour ce faire, une diminution du risque de décès de 28 % en faveur du nivolumab est retenue, basée sur le RRI de la survie globale de l'étude EORTC 18071 entre l'ipilimumab et le placebo. De plus, en analyse de sensibilité, une réduction du risque de décès de 12 % en faveur du nivolumab est testée, celle-ci reposant sur la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du RRI d'ipilimumab contre placebo.
- Survie sans récidive : L'extrapolation par le fabricant de ces données de survie repose sur un modèle paramétrique. Après consultation de ses experts, un modèle différent est retenu par l'INESSS. Celui-ci suppose un gain moins important en faveur du nivolumab par rapport au placebo.
- Valeurs d'utilité : L'INESSS estime que les valeurs retenues par le fabricant sont élevées, notamment en comparaison de celles de l'analyse pharmacoéconomique du dabrafénib en association avec le tramétinib dans la même indication. De plus, la faible différence entre les valeurs des états de santé ne permet pas de bien traduire le bénéfice entre la survie sans récidive et la survie après la récidive. Par conséquent, des valeurs alternatives ont été jugées plus adéquates.

Une limite importante à l'analyse a de plus été relevée. Le modèle pharmacoéconomique intègre seulement trois états de santé, comme décrit ci-dessus. Cela ne permet pas de considérer adéquatement les bénéfices et les coûts rattachés aux différents types de récidive de la maladie, y compris la maladie métastatique. L'effet de cette limite sur les résultats est incertain.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le nivolumab à la surveillance active pour le traitement adjuvant du mélanome de stade III ou IV après résection complète

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Pertes de productivité	1,62	1,43	81 221	56 675
2. Pertes en médicament	1,62	1,43	400	279
3. Traitements subséquents	1,62	1,43	-28 220	Dominant[b]
4. Survie globale				
4a. Réduction du risque de décès de 28 %	0,85	0,77	37 932	49 250
4b. Réduction du risque de décès de 12 %	0,35	0,33	60 008	181 917
5. Survie sans récidive	1,62	1,43	5 848	4 090
6. Valeurs d'utilité	1,62	1,40	4 239	3 028
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3+4a+5+6	0,85	0,78	32 140	41 294[c]
BORNE INFÉRIEURE				
1+2+3+4a+6	0,85	0,79	31 026	39 374
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3+4b+5+6	0,35	0,37	30 117	81 036
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 61 % que le ratio soit ≤ 50 000 $/QALY gagné et de 99 % qu'il soit ≤ 100 000 $/QALY gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

b Se définit comme étant une stratégie plus efficace et moins coûteuse que son comparateur.

c La perspective de l'analyse a un impact marginal sur le résultat : le ratio coût-utilité différentiel selon une perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux est de 41 222 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable est de 41 294 $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il pourrait varier de 39 374 $/QALY gagné à 81 036 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné et 100 000 $/QALY gagné est de 61 % et 99 %, respectivement.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement du nivolumab pour le traitement adjuvant du mélanome de stade III ou IV après résection complète a été soumise par le fabricant. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Incidence annuelle du mélanome	Sans objet	18,5/100 000
Proportion de mélanomes de stade III lors du diagnostic	[redacted] %	12,7 %
Proportion de mélanomes de stade III avec résection complète	[redacted] %	73,1 %
Proportion de mélanomes de stade IV lors du diagnostic	[redacted] %	4,8 %
Proportion de mélanomes de stade IV avec résection complète	[redacted] %	8,6 %
Prévalence du mélanome	0,0292 %	0,2298 %
Proportion de mélanomes de stades I et II lors du diagnostic	[redacted] %	82,5 %
Probabilité annuelle de mélanomes de stades I et II évoluant vers un stade III	[redacted] %	1,06 %
Augmentation annuelle de l'incidence et de la prévalence du mélanome	Sans objet	2,05 %
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	294, 300 et 307
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché actuelles	Interféron : [redacted] % Surveillance active : [redacted] %	Interféron : 10 % Surveillance active : 90 %
Parts de marché du nivolumab (3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	70 %, 77,5 % et 85 %
Provenance des parts de marché	Interféron et surveillance active	Interféron et surveillance active
Introduction des patients dans l'analyse	Introduction instantanée	Correction de demi-année
COÛTS DES TRAITEMENTS		
Coût moyen par patient avec le nivolumab	[redacted] $	80 616 $
Coût moyen par patient avec l'interféron	[redacted] $	23 020 $

Selon le fabricant, un impact budgétaire net sur trois ans de [redacted] $ est estimé sur le budget des établissements de santé, celui-ci permettant le traitement de [redacted] patients.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois apporté certaines modifications, notamment :

- Parts de marché : Les parts de marchés du fabricant sont jugées sous-estimées. Sur la base de l'avis d'experts et des bénéfices démontrés en comparaison de la surveillance active, celles-ci ont été ajustées à la hausse. Cette modification augmente les coûts.
- Introduction des patients dans l'analyse : Le fabricant suppose que l'ensemble des patients admissibles au traitement pendant une année le seront au premier jour de cette année. L'INESSS estime que cette hypothèse est optimiste. Des ajustements ont donc été apportés pour permettre l'introduction progressive des patients au cours d'une année donnée. Ce changement réduit les coûts.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Opdivo[MC] à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement adjuvant du mélanome de stade III ou IV après résection complète (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	8 182 506 $	17 533 940 $	19 952 415 $	45 668 861 $
Nombre de personnes	203	232	263	698
IMPACT NET				
Établissements	7 514 926 $	16 843 340 $	19 238 795 $	43 597 061 $
Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles[a]			32 754 233 $
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés[b]			70 125 947 $

a Les estimations tiennent compte de parts de marché plus faibles pour le nivolumab (50 %, 60 % et 70 %).

b Les estimations tiennent compte de parts de marché plus élevées pour le nivolumab (80 %, 85 % et 90 %) ainsi qu'une probabilité annuelle doublée de mélanomes de stade I et II qui évoluent vers un stade III (2,12 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 43,6 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé suivant l'ajout d'une indication reconnue au nivolumab. Cette estimation se base sur l'hypothèse selon laquelle 698 patients seraient traités au cours de ces trois années.

Cette analyse comporte toutefois une limite importante. L'usage de thérapies subséquentes en cas de récidive n'a pas été considéré par l'INESSS et le fabricant. Par conséquent, l'impact budgétaire net estimé sur le budget des établissements de santé pourrait être de moindre ampleur.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'ajout d'une indication reconnue au nivolumab, dont le coût de traitement est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à environ 14,5 M$ pour le traitement de 233 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout d'une indication à cette association. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire; l'ajout de nouvelles indications à des médicaments coûteux à la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose donc un fardeau économique croissant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue au nivolumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 14 532 354 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement adjuvant du mélanome de stade III ou IV	62 371 $ en coût additionnel moyen par patient	233 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 $/heure	201 838 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 $/place	211 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	194 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 $/jour	60 805 jours

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue au nivolumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement adjuvant du mélanome de stade III ou IV, complètement réséqué, si certaines conditions sont remplies.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Un gain de survie sans récidive cliniquement important a été observé par rapport à l'ipilimumab, un traitement dont l'INESSS reconnaît l'efficacité, mais qui n'est pas utilisé dans le contexte québécois de soins.
- En l'absence d'une étude comparative, les résultats d'une comparaison indirecte permettent de reconnaître que le nivolumab est plus efficace que la surveillance active pour prolonger la survie sans récidive. Bien qu'aucun gain sur la survie globale ne soit à ce jour démontré par rapport à la surveillance active, un bénéfice pourrait être plausible, étant donné que l'ipilimumab a démontré un tel gain par rapport au placebo.
- Le nivolumab est bien toléré et il n'altérerait pas la qualité de vie des patients.
- Le nivolumab est une nouvelle option de traitement qui pourrait répondre à un besoin de santé chez les patients atteints de mélanome de stade III ou IV complètement réséqué, à haut risque de récidive.
- Bien que le nivolumab soit une option jugée efficiente par rapport à la surveillance active, une incidence budgétaire de 43,6 M$ sur le budget des établissements de santé est attendue au cours des trois années suivant l'ajout de cette indication reconnue.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du nivolumab pour le traitement adjuvant du mélanome constituerait une

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée afin d'en assurer un usage optimal et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Le nivolumab a fait l'objet d'ententes d'inscription pour d'autres indications. Tout rabais ou ristourne qui s'appliquerait à ce produit, dans le cadre de l'indication faisant l'objet de cet avis, améliorerait l'efficience et réduirait son impact budgétaire.
- Chaque baisse de 1 % du prix du nivolumab réduit de 456 689 $ l'impact budgétaire net sur trois ans.
- L'association dabrafénib/tramétinib fait l'objet d'une recommandation de l'INESSS lors des présents travaux pour une indication comparable. Advenant son remboursement, cette combinaison deviendrait le meilleur comparateur du nivolumab. Faute de donnée clinique comparative au moment de la présente évaluation, l'INESSS ne peut se prononcer sur l'efficience du nivolumab par rapport à cette association de médicaments. En ce qui concerne l'impact budgétaire, le marché dans les trois premières années se comporterait différemment suivant l'ajout d'indications à ces médicaments. En tenant compte des avantages et des inconvénients propres à chacun de ces médicaments, les experts consultés sont d'avis que le marché spécifique au traitement adjuvant du mélanome de stade III exprimant une mutation V600 du gène BRAF serait partagé entre ceux-ci de façon relativement équivalente. Sur cette base, des coûts additionnels de 38,7 M$ s'ajouteraient au budget des établissements de santé (nivolumab), tandis que des coûts additionnels de 9,2 M$ s'ajouteraient au budget de la RAMQ (dabrafénib/tramétinib).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E, et coll.** Epidemiological trends in skin cancer. Dermatol Pract Concept 2017;7(2):1-6.
- **Cheng L, Lopez-Beltran A, Massari F, et coll.** Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine. Mod Pathol 2018;31(1):24-38.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer**: Statistiques canadiennes sur le cancer, 2017. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2017.
- **Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et coll.** Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of highrisk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16:522-30.
- **Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et coll.** Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. N Engl J Med 2016;375(19):1845-55.
- **European Medicines Agency**. Variation assessment report for nivolumab (Opdivo). EMEA/H/C/003985/II/0041. 28 juin 2018. Disponible à: http://www.ema.europa.eu.
- **Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et coll.** SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponisble à : https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, Avril 2018.
- **Romano E, Scordo M, Dusza SW, et coll.** Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol 2010;28(18):3042-7.
- **Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et coll.** Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. N Engl J Med 2017;377(19):1824-35.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et coll.** Adjuvant therapy with nivolumab versus ipilimumab after complete resection of stage III/IV melanoma: updated results from a phase 3 trial (CheckMate 238). [abstract 9502]. Affiche présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2018; Juin 1-5; Chicago, Illinois, USA.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).