

TAFINLAR^{MC} ET MEKINIST^{MC} – Mélanome

Avis transmis à la ministre en février 2019

Marque de commerce : Tafinlar

Dénomination commune : Dabrafénib (mésylate de)

Fabricant : Novartis

Forme : Capsule

Teneurs : 50 mg et 75 mg

Marque de commerce : Mekinist

Dénomination commune : Tramétinib

Fabricant : Novartis

Forme : Comprimé

Teneurs : 0,5 mg et 2 mg

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 Tafinlar^{MC} et à Mekinist^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement adjuvant du mélanome, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement du dabrafénib

- ◆ en association avec le tramétinib, pour le traitement adjuvant d'un mélanome exprimant une mutation V600 du gène BRAF, avec atteinte des ganglions lymphatiques régionaux, ou avec des métastases en transit ou satellites sans atteinte ganglionnaire, 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 récurrence de la maladie.

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 durée maximale du traitement est de 12 mois.

Indication reconnue pour le paiement du tramétinib

- ◆ en association avec le dabrafénib, pour le traitement adjuvant d'un mélanome exprimant une mutation V600 du gène BRAF, avec atteinte des ganglions lymphatiques régionaux, ou avec des métastases en transit ou satellites sans atteinte ganglionnaire, 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 récurrence de la maladie.

La durée maximale du traitement est de 12 mois.

À l'intention du public

Le dabrafénib (Tafinlar^{MC}) et le tramétinib (Mekinist^{MC}) sont des médicaments utilisés en association 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 des patients vont voir leur cancer réapparaître.

L'évaluation de l'efficacité de l'association dabrafénib/tramétinib repose sur une étude de bonne qualité. Les résultats de cette étude montrent qu'elle retarde de façon importante la réapparition du cancer par rapport à l'absence de traitement. Par contre, on ne sait pas, pour l'instant, si ces médicaments prolongent la vie des patients.

Le coût d'un traitement de 12 mois avec l'association dabrafénib/tramétinib 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, cette combinaison de médicaments entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 18,3 millions de dollars sur le budget de la RAMQ.

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

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).

rembourser cette combinaison de médicaments à la condition que son utilisation soit encadrée.

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 dabrafénib est un inhibiteur de la kinase BRAF (*rapidly accelerated fibrosarcoma B*) qui exprime la mutation V600. Le tramétinib est un inhibiteur des kinases MEK1 et MEK2 (*mitogen-activated extracellular signal-regulated kinases 1 et 2*). L'association de ces médicaments inhibe à deux niveaux différents la prolifération des cellules cancéreuses et stimule leur apoptose en empêchant l'activation constitutive de la voie de signalisation intracellulaire MAPK (*mitogen-activated protein kinases*), causée par la mutation V600.

L'association dabrafénib/tramétinib s'administre par voie orale et est notamment indiquée « pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un mélanome exprimant une mutation V600 du gène *BRAF* et d'une atteinte ganglionnaire à la suite d'une résection complète ». Il s'agit de la première évaluation de Tafinlar^{MC} en association avec Mekinist^{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. L'une des plus courantes, présente dans environ 50 % des mélanomes, est une mutation somatique du gène BRAF (Cheng 2017). 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 récurrence après une résection complète augmente avec le stade de la maladie. Ainsi, jusqu'à 60 à 70 % environ 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).

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 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 COMBI-AD (Long 2017, Hauschild 2018) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude COMBI-AD est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire à double insu et double placebo, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association dabrafénib/tramétinib à celles d'un placebo. Elle a été réalisée chez 870 adultes atteints d'un mélanome de stade III selon la 7^e édition des critères de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer), exprimant une mutation V600 du gène BRAF, complètement réséqué (dans les 12 semaines précédant la répartition aléatoire), mais présentant un risque élevé de récurrence. Les patients 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 le type de mutation présente sur le gène BRAF. Le dabrafénib et le tramétinib étaient administrés par voie orale à raison d'une dose respective de 150 mg deux fois par jour et de 2 mg une fois par jour, et ce, jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou un maximum de 12 mois. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou les doses pouvaient être réduites.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans récurrence évaluée par les investigateurs. L'analyse de ce paramètre a été réalisée après la survenue de 410 événements témoignant de la récurrence ou du décès. Si le paramètre principal était significatif, la survie globale était testée selon un ordre hiérarchisé. Les seuils de signification statistique ont été ajustés pour la multiplicité des analyses de survie globale (3 analyses). L'analyse de survie sans récurrence a été effectuée après un suivi médian d'environ 34 mois (juin 2017). Une mise à jour des données a été réalisée après 10 mois additionnels de suivi (avril 2018). Les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter sont les suivants.

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).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude COMBI-AD (Long 2017, Hauschild 2018)

Paramètre d'efficacité ^a	Dabrafénib/ tramétinib (n = 438)	Placebo (n = 432)	RRI (IC95 %) et valeur p
ANALYSE DE LA SURVIE SANS RÉCIDIVE : SUIVIS MÉDIANS DE 34 MOIS ET 32 MOIS, RESPECTIVEMENT (30 JUIN 2017)			
Survie médiane sans récidive ^b	Non atteinte	16,6 mois	0,47 (0,39 à 0,58) p < 0,001
Survie sans récidive estimée à 36 mois	59 %	40 %	n.d.
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,57 (0,42 à 0,79) p = 0,0006 ^c
Survie globale estimée à 36 mois	86 %	77 %	n.d.
Survie médiane sans métastase à distance	Non atteinte	Non atteinte	0,51 (0,40 à 0,65)
Délai médian avant la récidive ^d	Non atteint	16,6 mois	0,47 (0,39 à 0,57)
MISE À JOUR : SUIVIS MÉDIANS DE 44 MOIS ET 42 MOIS, RESPECTIVEMENT (30 AVRIL 2018)			
Survie médiane sans récidive ^b	Non atteinte	16,6 mois	0,49 (0,40 à 0,59) p < 0,001
Survie sans récidive estimée à 48 mois	54 %	38 %	n.d.

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; 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, à distance ou apparition d'un second mélanome primaire) ou la mort, peu importe la cause.

c Les résultats obtenus n'ont pas atteint le seuil de significativité prédéfini d'O'Brien-Flemming de 0,000019.

d Définie par le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la première date documentée de récidive; les données provenant des patients décédés d'autres causes que le mélanome ou des effets indésirables liés aux médicaments sont censurées.

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 une limite à la validité interne. En effet, le paramètre principal est subjectif et il a été évalué par les investigateurs. Bien que l'étude ait été réalisée à double insu, le profil d'innocuité très différent entre les traitements a pu le compromettre. Par conséquent, un risque de biais de détection est présent. Une évaluation par un comité indépendant aurait été souhaitable.
- Les risques de biais de sélection, de performance et d'attrition sont jugés faibles : l'étude comporte un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, les caractéristiques des patients sont bien réparties 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 pour le mélanome.

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

- Le placebo est un comparateur jugé acceptable en l'absence de traitement standard à ce stade de la maladie. Les patients font généralement l'objet d'une surveillance active.

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 caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci avaient un âge médian de 51 ans, la plupart présentaient un statut de performance selon l'ECOG de 0 (92 %) et une tumeur exprimant une mutation BRAF V600E (91 %). La majorité des patients étaient atteints d'un mélanome de stade IIIB (41 %) ou IIIC (40 %), avec atteinte ganglionnaire macroscopique (36 %) ou microscopique (36 %). Des ulcérations étaient présentes chez 41 % des patients et 10 % avaient des métastases en transit.
- 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 principale démontrent que l'association dabrafénib/tramétinib prolonge significativement la survie sans récurrence des patients atteints d'un mélanome de stade III exprimant une mutation BRAF V600, complètement réséqué, comparativement à un placebo. Bien que l'ampleur du gain ne puisse être déterminée avec précision en raison de l'imaturité des données, la diminution de 53 % du risque de récurrence ou de décès est jugée très importante. Les résultats des analyses exploratoires de sous-groupes prédéfinis semblent indiquer un bénéfice en faveur de l'association dabrafénib/tramétinib pour tous les sous-groupes évalués, à l'exception de celui regroupant les patients atteints d'un mélanome exprimant la mutation V600K. Toutefois, la taille de ce groupe (9 % des patients) ne permet pas une analyse statistique adéquate. Par ailleurs, les résultats obtenus concernant le délai avant la récurrence et la survie sans métastase à distance sont en phase avec ceux de la survie sans récurrence et appuient donc le paramètre d'évaluation principal. En ce qui concerne la survie globale, les données étaient immatures (26 % de maturité) au moment de l'analyse et aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence. Cependant, l'estimation ponctuelle du rapport des risques instantanés va dans le même sens que celle du paramètre principal. Des données à plus long terme sont nécessaires pour bien évaluer ce paramètre.

Quant à l'innocuité, des effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 41 % des patients traités par l'association dabrafénib/tramétinib, comparativement à 14 % de ceux ayant reçu le placebo. Les principaux avec l'association sont l'hypertension (6 % contre 2 %), la pyrexie (5 % contre < 1 %), la fatigue (4 % contre < 1 %) et l'élévation des enzymes hépatiques ALT (4 % contre < 1 %) et AST (4 % contre < 1 %). Le pourcentage de patients chez lesquels une réduction de dose (38 % contre 3 %) ou un arrêt temporaire du traitement (66 % contre 15 %) a été requis est plus élevé dans le groupe ayant reçu l'association dabrafénib/tramétinib et la fréquence des abandons en raison des effets indésirables est également supérieure dans ce groupe (26 % contre 3 %). D'ailleurs, ce pourcentage semble élevé comparativement à ce qui a été observé avec l'association dabrafénib/tramétinib dans les études COMBI-d (9 %, Long 2014) et COMBI-v (13 %, Roberts 2015) en contexte non résécable ou métastatique. Selon les experts consultés, cette différence s'explique probablement par un seuil de tolérance plus bas, chez des patients susceptibles d'être guéris après la résection chirurgicale, que chez ceux dont la maladie est active. L'INESSS considère que la toxicité de l'association dabrafénib/tramétinib est, somme toute, acceptable dans un contexte de traitement adjuvant. Les effets indésirables sont connus, ils peuvent être pris en charge notamment en arrêtant temporairement les deux molécules et aucun nouveau signal d'innocuité n'a été détecté comparativement à son usage en contexte de maladie avancée.

Les résultats de la mise à jour de l'étude effectuée après un suivi médian d'environ 44 mois (Hauschild) confirment ceux qui ont été observés lors de l'analyse précédente. Le pourcentage de patients sans

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).

récidive à 48 mois est estimé à 54 % dans le groupe dabrafénib/tramétinib et à 38 % dans le groupe placebo (différence de 16 %). L'INESSS juge cette différence importante, d'autant plus que le taux de récurrences semble diminuer avec le temps. En effet, peu de récurrences sont survenues après 36 mois (59 % contre 40 %; différence entre 36 et 48 mois de 5 % et 2 %, respectivement), ce qui pourrait indiquer qu'un pourcentage plus important de patients du groupe dabrafénib/tramétinib pourrait être guéri. Des données supplémentaires sont toutefois nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

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 que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens font remarquer que la majorité des patients atteints d'un mélanome complètement résecué de stade III récidiveront dans les cinq années suivantes. Jusqu'à tout récemment, 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 récurrence n'est disponible. L'arrivée de molécules efficaces en contexte adjuvant représente donc une avancée importante dans le traitement du mélanome résecable. Une étude d'un niveau de preuve élevé démontre que l'association dabrafénib/tramétinib réduit ou, du moins, retarde substantiellement les récurrences, comparativement au placebo. Bien que l'on ne sache pas pour l'instant si ce traitement pourra allonger la vie des patients, il est plausible qu'il guérisse un plus grand pourcentage de patients que la surveillance active.

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

L'arrivée de l'association dabrafénib/tramétinib comme traitement adjuvant du mélanome de stade III soulève un questionnement sur la séquence de traitements ultérieurs advenant une récurrence. Aucune donnée permettant de se positionner sur le retraitement par l'association n'est disponible. Seules des conclusions portant sur l'efficacité de l'association 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 réexposeraient pas un patient dont le cancer récidive à l'association dabrafénib/tramétinib. Cependant, en l'absence de progression pendant le traitement adjuvant, attestant que la tumeur répond bien à un traitement ciblant cette voie de signalisation intracellulaire, les cliniciens jugent qu'il est raisonnable d'envisager qu'un traitement subséquent par une association anti-BRAF/anti-MEK pourrait être efficace au stade avancé non résecable ou métastatique. Dans l'attente de données probantes, il serait donc pertinent de ne pas empêcher l'usage subséquent d'une association anti-BRAF/anti-MEK en contexte de maladie avancée non résecable ou métastatique, en l'absence de progression pendant le traitement adjuvant. Par contre, lorsqu'un échec survient lors du traitement adjuvant, une association anti-BRAF/anti-MEK ne devrait pas être administrée au stade avancé non résecable ou métastatique.

Perspective du patient

L'INESSS a reçu une lettre de la fondation Save Your Skin au cours de l'évaluation de l'association dabrafénib/tramétinib. 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 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 récurrence, 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 permettant aux patients d'augmenter leur chance de guérison ou, du moins, de retarder le plus longtemps possible la récurrence, tout en ayant une toxicité acceptable, est très important.

Besoin de santé

Jusqu'à 60 à 70 % des personnes atteintes d'un mélanome de stade III complètement réséqué auront une récurrence de la maladie dans les cinq années suivant le diagnostic. À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement systémique adjuvant de référence. 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.

L'association dabrafénib/tramétinib représenterait donc une nouvelle option thérapeutique pour le traitement adjuvant du mélanome de stade III exprimant une mutation V600 du gène BRAF, complètement réséqué et présentant un risque élevé de récurrence. L'INESSS juge que les bénéfices cliniques observés sur la survie sans récurrence 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 l'association dabrafénib/tramétinib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement adjuvant du mélanome de stade III exprimant une mutation BRAF V600, complètement réséqué.

Motifs de la position unanime

- Les données proviennent d'une étude dont le niveau de preuve est élevé et de bonne qualité.
- L'association dabrafénib/tramétinib améliore de façon très importante la survie sans récurrence des patients, par rapport au placebo.
- Des données à plus long terme sont nécessaires pour évaluer l'effet de l'association sur la survie globale des patients. Les données préliminaires semblent toutefois indiquer qu'un bénéfice est plausible.
- Bien que des données supplémentaires soient nécessaires, les résultats à 48 mois laissent présager que l'association dabrafénib/tramétinib pourrait guérir un pourcentage plus élevé de patients que le placebo.
- L'exposition étant d'une durée limitée, la toxicité de l'association dabrafénib/tramétinib est acceptable en contexte adjuvant. Les effets indésirables qu'il provoque sont connus et

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).

peuvent être pris en charge adéquatement.

- Dans l'attente de données probantes, il serait raisonnable de ne pas empêcher l'usage subséquent d'une association anti-BRAF/anti-MEK en contexte de maladie avancée non résecable ou métastatique, en l'absence de progression pendant le traitement adjuvant. Par contre, lorsqu'un échec survient lors du traitement adjuvant, une association anti-BRAF/anti-MEK ne devrait pas être administrée au stade avancé non résecable ou métastatique.
- L'association dabrafénib/tramétinib 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 stade III complètement résecué, mais présentant un risque élevé de récurrence.

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

Les prix de vente garantis des capsules de 50 mg et de 75 mg de dabrafénib sont de 42,22 et de 63,33 \$, respectivement. Les prix de vente garantis des comprimés de 0,5 mg et de 2 mg de tramétinib sont de 72,50 \$ et de 290,00 \$, respectivement. Le coût d'un traitement de 12 mois, à raison de 150 mg de dabrafénib deux fois par jour et de 2 mg de tramétinib une fois par jour, est de 198 312 \$.

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 de l'association dabrafénib/tramétinib comparativement à la surveillance active, pour le traitement adjuvant du mélanome de stade III exprimant une mutation BRAF V600. Cette analyse :

- se base sur un modèle semi-Markov à cinq états de santé, soit la survie sans récurrence de la maladie, la récurrence locorégionale, la maladie métastatique (traitement de première intention et traitement de deuxième intention), ainsi que le décès. Un nombre important d'états tunnels se greffent à ce modèle;
- porte sur un horizon temporel de 35 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude COMBI-AD et celles de survie à long terme de l'étude EORTC 18071 (Eggermont 2016). Ces données sont extrapolées sur l'horizon temporel au moyen de plusieurs modèles paramétriques, afin de dériver les probabilités de transition d'un état de santé vers un autre;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie des études COMBI-AD et COMBI-v (Grob 2016), obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D), ainsi que des valeurs provenant d'une publication de l'étude CheckMate 066 (Paly 2015);
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments et de leur administration, des analyses biomédicales, du suivi médical, de la prise en charge de la maladie, des effets indésirables et de la récurrence de la maladie, ainsi que ceux de fins de vie. À ces coûts s'ajoutent ceux en pertes de productivité pour les patients et leurs proches aidants.

Son ratio coût-utilité incrémental s'établit à ■■■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de ■■■ \$/QALY gagné à ■■■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné et à 100 000 \$/QALY gagné est de ■■■ % et ■■■ %, 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 adéquate. Il a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental et il a apporté notamment les modifications suivantes :

- Nombre de jours de traitement : Une durée maximale d'exposition à l'association dabrafénib/tramétinib de 330 jours est supposée par le fabricant. En concordance avec le protocole et les résultats cliniques de l'étude COMBI-AD, une durée maximale de traitement de 365 jours est plutôt retenue par l'INESSS.
- Traitements subséquents : Un ensemble de traitements pour la maladie métastatique est supposé par le fabricant. La proportion d'usage de ceux-ci est semblable à celle observée dans l'étude COMBI-AD. Un recours plus important au pembrolizumab et à l'association dabrafénib/tramétinib en cas de récurrence de la maladie est plutôt présumé par l'INESSS; ce dernier s'appuyant sur l'avis des experts consultés.
- Survie sans récurrence : Une extrapolation plus conservatrice de la survie sans récurrence à long terme avec l'association dabrafénib/tramétinib est supposée par l'INESSS.
- Horizon temporel : Faute de données de survie à long terme, un horizon temporel plus court de 10 ans est plutôt retenu par l'INESSS, ce qui restreint la portée de l'extrapolation de la survie à long terme et l'ampleur de son incertitude. En contrepartie, cette modification ne capture plus l'ensemble des effets et des coûts différentiels.

Une limite importante à l'analyse a de plus été relevée. Les probabilités de transition pour certains états de santé, notamment pour la récurrence locorégionale et ceux de la maladie métastatique, reposent sur un faible nombre d'événements (progression ou décès) de l'étude COMBI-AD. L'effet de cette limite sur les résultats est inconnu.

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 l'association dabrafénib/tramétinib à la surveillance active pour le traitement adjuvant du mélanome de stade III exprimant une mutation BRAF V600

Perspective sociétale	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Nombre de jours de traitement	3,10	2,55	89 818	35 258
2. Traitements subséquents	3,10	2,55	18 993	7 452
3. Survie sans récurrence	2,89	2,37	82 038	34 554
4. Horizon temporel	1,05	0,94	84 115	89 608
SCÉNARIO DE BASE				
1	3,10	2,55	89 818	35 258 ^b
BORNE INFÉRIEURE				
1+2	3,10	2,55	31 797	12 482
BORNE SUPÉRIEURE				
1+3	2,89	2,37	94 842	39 970
ANALYSES DE SENSIBILITÉS PROBABILISTES	La probabilité est de : 85 % 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 De nombreuses modifications et corrections mineures ont été apportées au scénario de base du fabricant. Ces dernières portent principalement sur les valeurs d'utilité, ainsi que sur les coûts d'administration des médicaments, des analyses biomédicales, du suivi médical, de la prise en charge de la maladie et de la gestion des effets indésirables.
- b La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats : le ratio coût-utilité différentiel selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux est de 36 342 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable est de 35 258 \$/QALY gagné. Les analyses de sensibilité effectuées supportent la robustesse de ce résultat.

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)

Test compagnon

Cette association de médicaments s'administre aux patients atteints d'un mélanome exprimant une mutation V600 du gène BRAF. La confirmation de la présence d'une mutation requiert la réalisation d'analyses biomédicales. Selon les cliniciens consultés et en tenant compte du fait que cette analyse est déjà présente au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, sa réalisation systématique à ce stade de la maladie ne constitue pas un obstacle à l'accès universel de cette association de médicaments. À partir des estimations de l'INESSS du nombre de mélanomes de stade III avec résection complète, une volumétrie d'environ 410 analyses annuelle est attendue. Notons que la majorité de ces analyses seraient déjà réalisées au moment d'une récurrence métastatique de la maladie. Elles ne représentent donc pas des analyses supplémentaires.

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).

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant, visant le remboursement de l'association dabrafénib/tramétinib pour le traitement adjuvant du mélanome de stade III exprimant une mutation BRAF V600. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, des données internes, ainsi que sur des postulats découlant de sondages auprès de cliniciens. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Incidence annuelle du mélanome	18,5/100 000	18,5/100 000
Proportion de mélanomes de stade III	12,7 %	12,7 %
Proportion de mélanomes de stade III avec résection complète	73,1 %	73,1 %
Prévalence du mélanome	0,2354 %	0,2354 %
Proportion de mélanomes de stades I et II	82,5 %	82,5 %
Probabilité annuelle d'évolution des mélanomes de stades I et II vers un stade III	1,06 %	1,06 %
Proportion de mélanomes exprimant une mutation BRAF V600 (3 ans)	■ %, ■ %, ■ %	50 %
Taux de couverture de la RAMQ	■ %	43,8 %
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	■, ■, ■	64, 65, 67
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché détenues actuellement	Interféron : ■ % Études cliniques : ■ % Surveillance active : ■ %	Interféron : 10 % Surveillance active : 90 %
Parts de marché de l'association dabrafénib/tramétinib (3 ans)	■ %; ■ %; ■ %	70,0 %, 77,5 %, 85,0 %
Introduction des patients dans l'analyse	Introduction instantanée	Correction de demi-année
Provenance des parts de marché	Interféron et surveillance active	Interféron et surveillance active
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Intensité de la dose relative de dabrafénib et de tramétinib	■ % et ■ %	■ % et ■ %
Coût moyen par patient de dabrafénib et de tramétinib	■ \$	146 809 \$
Coût moyen de l'interféron	■ \$	23 020 \$

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois modifié un ensemble de valeurs. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Parts de marché : Celles retenues par l'INESSS pour l'association dabrafénib/tramétinib tiennent plutôt compte d'une croissance graduelle au cours des trois prochaines années. Par ailleurs, compte tenu de ses bénéfices démontrés, l'INESSS est d'avis que le marché serait rapidement occupé par cette association. Ce changement réduit l'impact budgétaire.

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).

- Introduction des patients dans l'analyse : Le fabricant suppose que l'ensemble des patients admissibles au traitement pendant une année le sera au jour 1 de la même année. L'INESSS juge cette hypothèse optimiste et des ajustements ont été effectués pour permettre l'introduction progressive des patients au cours d'une année donnée. Ce changement réduit l'impact budgétaire.
- Proportion de mélanomes exprimant une mutation BRAF V600 : Une proportion plus importante est supposée par l'INESSS, celle-ci étant comparable à sa précédente estimation pour la maladie métastatique. Ce changement augmente l'impact budgétaire.
- Taux de couverture de la RAMQ : En tenant compte de l'âge moyen des sujets recrutés dans l'étude COMBI-AD, ainsi que le nombre d'adhérents selon l'âge au Régime public d'assurance médicaments dans l'année 2017, un taux de couverture supérieur est supposé par l'INESSS. Ce changement augmente de façon importante l'impact budgétaire.

Cette analyse comporte toutefois une limite importante : l'usage de thérapies subséquentes en cas de récurrence n'a pas été considéré. De fait, les coûts additionnels estimés sur le budget de la RAMQ pourraient être de moindre ampleur.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement au dabrafénib et au tramétinib à la Liste des médicaments pour le traitement adjuvant du mélanome de stade III exprimant une mutation BRAF V600 (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	3 225 772 \$	7 038 048 \$	7 917 804 \$	18 181 624 \$
Nombre de personnes	45	51	57	153
IMPACT NET^b				
RAMQ	3 247 486 \$	7 085 424 \$	7 971 102 \$	18 304 012 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c			13 729 117 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d			28 775 316 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché moins élevées pour l'association dabrafénib/tramétinib (50 %, 60 % et 70 %) et d'une proportion moins élevée de mélanomes exprimant une mutation BRAF V600 (41 %), permettant le traitement de 117 patients.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus élevées pour l'association dabrafénib/tramétinib (80 %, 85 % et 90 %) ainsi qu'une proportion annuelle doublée de mélanomes de stades I et II évoluant vers un stade III (2,12 %), permettant le traitement de 242 patients.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 18,3 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement au dabrafénib et au tramétinib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 153 patients seraient traités au cours de ces années. Notons par ailleurs que des économies (450 000 \$) seraient attendues sur le budget des établissements de santé, en raison de la diminution de l'usage de l'interféron.

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

L'ajout d'une indication reconnue au dabrafénib et au tramétinib, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à

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).

6,1 M\$ pour le traitement de 51 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 reconnue pour le paiement à ces médicaments.

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement au dabrafénib et au tramétinib – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 6 115 132 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement adjuvant du mélanome de stade III	119 905 \$ en coût additionnel moyen par patient	51 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 \$/heure	84 932 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 \$/place	89 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	82 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 \$/jour	25 586 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 pour le paiement au dabrafénib et au tramétinib pour le traitement adjuvant du mélanome de stade III exprimant une mutation V600 du gène BRAF, complètement réséqué, à haut risque de récurrence, si la condition est respectée.

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 récurrence, d'ampleur cliniquement importante, a été observé par rapport au placebo.
- Des données à plus long terme sont nécessaires pour évaluer l'effet de l'association sur la survie globale des patients. Les données préliminaires semblent toutefois indiquer qu'un bénéfice est plausible.
- La toxicité de l'association dabrafénib/tramétinib est acceptable pour un traitement adjuvant.
- L'association dabrafénib/tramétinib est une nouvelle option de traitement qui pourrait répondre à un besoin de santé chez les patients atteints d'un mélanome de stade III complètement réséqué et présentant un haut risque de récurrence.
- L'association dabrafénib/tramétinib est une option efficiente par rapport à la surveillance

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).

active.

- Une incidence budgétaire de 18,3 M\$ sur le budget de la RAMQ est attendue au cours des trois années suivant l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement à ces médicaments.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'association Tafinlar^{MC} et Mekinist^{MC} pour le traitement adjuvant du mélanome constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Le dabrafénib et le tramétinib ont fait l'objet d'ententes d'inscription. Tout rabais ou ristourne qui s'appliquerait à ces médicaments améliorerait l'efficacité de cette combinaison et en réduirait l'impact budgétaire.
- Chaque réduction de 1 % du prix du dabrafénib réduit de 81 220 \$ l'impact budgétaire net sur trois ans.
- Chaque réduction de 1 % du prix du tramétinib réduit de 100 440 \$ l'impact budgétaire net sur trois ans.
- Le nivolumab fait l'objet d'une recommandation de l'INESSS dans les présents travaux pour une indication comparable. Advenant son remboursement, il deviendrait le meilleur comparateur à l'association dabrafénib/tramétinib. Faute de donnée clinique comparative au moment de la présente évaluation, l'INESSS ne peut toutefois se prononcer sur l'efficacité de l'association par rapport au nivolumab. 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 9,2 M\$ s'ajouteraient au budget de la RAMQ (dabrafénib/tramétinib), tandis que des coûts additionnels de 38,7 M\$ s'ajouteraient au budget des établissements de santé (nivolumab).

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.** Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016;375(19):1845-55.
- **Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, et coll.** Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1389-98.
- **Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et coll.** Longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected BRAF V600-mutant stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2018;JCO18.01219.

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).

- **Long GV, Hauschild A, Santinami M, et coll.** Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2017;377(19):1813-23.
- **Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et coll.** Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med 2014; 371(20):1877-88.
- **Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et coll.** SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible à : https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, selon les données SEER de novembre 2017, mises en ligne en avril 2018.
- **Paly V, Colby C, Gilloteau I, et coll.** Predictors of utility over time among patients with treatment-naïve advanced melanoma from the phase 3 Checkmate 066 trial. Value Health 2015;18(7):A474.
- **Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et coll.** Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med 2015; 372(1):30-9.
- **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.

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).