

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
3 mai 2017***Date d'examen par la Commission : 19 avril 2017****pembrolizumab*****KEYTRUDA 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

Boîte de 1 flacon de 15 ml (CIP : 34009 550 065 5 8)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	L01XC18 (antinéoplasique, anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu, à la demande du laboratoire
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Keytruda est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). »

SMR	Sans objet
ASMR	Les données disponibles fondées sur une actualisation du suivi des deux études déjà évaluées par le Collège de la HAS (KEYNOTE 001 et KEYNOTE 006), ne sont pas de nature à modifier l'appréciation d'amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) attribuée à KEYTRUDA par le Collège dans son avis du 16 mars 2016.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale : 17/07/2015 (procédure centralisée) Rectificatif du 29/07/2016 pour l'extension d'indication actuelle PGR européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L04XC Anticorps monoclonaux L01XC18 pembrolizumab

02 CONTEXTE

En juillet 2015, KEYTRUDA (pembrolizumab) a obtenu une AMM centralisée en monothérapie pour le traitement mélanome au stade avancé (non résecable ou métastatique). Dans son avis du 16 mars 2016, le collège de la HAS a conclu à un SMR important et à une ASMR mineure (IV) pour cette spécialité.

Le laboratoire sollicite aujourd'hui une réévaluation de l'ASMR dans cette indication.

Par ailleurs, KEYTRUDA dispose également d'une AMM dans le cancer bronchique et dont l'évaluation par la CT fera l'objet d'un avis séparé.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Keytruda est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) »

Keytruda est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu un traitement autorisé pour ces mutations avant de recevoir Keytruda. »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée de Keytruda est de 2 mg/kg, administrée par voie intraveineuse sur une durée de 30 minutes toutes les 3 semaines. Les patients doivent être traités par Keytruda jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale et transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles lésions de petite taille durant les premiers mois, suivies d'une régression de la tumeur) ont été observées.

Chez les patients cliniquement stables présentant une progression initiale de la maladie, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression soit confirmée.

Mode d'administration

Keytruda doit être administré par perfusion intraveineuse sur une durée de 30 minutes. Keytruda ne doit pas être administré en injection rapide ou en bolus. »

05 BESOIN MEDICAL

Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, lié à la transformation maligne de cellules pigmentaires de la peau, les mélanocytes.

Le taux de survie à 5 ans passe de 88% en cas de détection à un stade précoce, à 18% pour les stades III avancés non résécables, et à moins de 5% pour les mélanomes de stade IV (stade métastatique)¹.

La prise en charge actuelle en première ligne de traitement, du mélanome avancé (non résécable ou métastatique), est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou pas d'une mutation B-RAF de la tumeur (retrouvée dans 38% des cas²).

Les thérapies du mélanome sont en constante évolution ces dernières années avec l'intégration de nouvelles classes thérapeutiques : anti-BRAF et anti-MEK et immunothérapie, néanmoins il existe toujours un besoin thérapeutique pour de nouveaux médicaments qui auraient pour objectifs de : augmenter la survie globale, améliorer la tolérance et la qualité de vie des patients. De ce fait, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert.

¹ Avis YERVOY du 19/11/2014

² INCa. Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2013. Novembre 2014

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Classe pharmaco-thérapeutique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ZELBORAF (vemurafenib) <i>Roche</i>	Inhibiteurs des protéines kinases B-RAF	En monothérapie : patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600	03/10/2012	Important	ASMR modérée (niveau III) dans la stratégie de traitement du mélanome non résecable ou métastatique et porteur d'une mutation B-RAF V 600	Oui
TAFINLAR (dabrafenib) <i>Novartis Pharma</i>	Inhibiteurs des protéines kinases B-RAF	En monothérapie : patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600	07/05/2014	Important	ASMR V dans la prise en charge actuelle du mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600	Oui
OPDIVO (nivolumab) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Anticorps monoclonal Anti-PD-1	Indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique)	13/01/2016	Important	Compte tenu des données disponibles, le collège considère qu'OPDIVO apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).	Oui
MEKINIST (tramétinib) <i>Novartis Pharma</i>	Inhibiteurs de la protéine kinase	Traitement en monothérapie ou en association au dabrafénib des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAFV600. Le tramétinib en monothérapie n'a pas démontré d'activité clinique chez les patients dont la maladie a progressé au cours d'un traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF.	20/01/2016	Important	ASMR modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du mélanome non résecable ou métastatique ayant une mutation B-RAF V600.	Oui
COTELLIC (cobimetinib) <i>Roche</i>	Inhibiteurs de la protéine kinase	Traitement en association au vémurafenib des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAFV600	16/03/2016	Important	ASMR modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique du mélanome non résecable ou métastatique muté BRAF V600.	Oui

A titre d'information, les spécialités DETICENE (dacarbazine), MUPHORAN (fotémustine), BICNU (carmustine), BELUSTINE (lomustine) ont une AMM dans l'indication « mélanomes malins » mais ne sont plus considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents en première ligne de traitement. De même l'ipilimumab (YERVOY) en monothérapie n'a plus de place en première ligne de traitement du traitement du mélanome avancé selon les recommandations en vigueur.

YERVOY a l'AMM dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique), toutefois la Commission a considéré que la monothérapie par ipilimumab n'a plus de place chez les patients naïfs de traitement (SMR insuffisant cf. avis du 17/05/2017). Par conséquent, YERVOY n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant

Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	MELANOME		
	Date de début de prise en charge	Oui/Non Evaluation en cours	Indication remboursée
Royaume Uni	27/07/2015	Oui	Indication de l'AMM
Espagne	01/12/2015		
Italie	15/05/2016		
Allemagne	17/08/2015		
Pays-Bas	01/09/2015		
Suisse	03/08/2015		
Belgique	01/05/2016		
Portugal	En cours		
Danemark	17/08/2015		
Autriche	01/09/2015		
Suisse	01/10/2015		
Canada	01/06/2016		
USA	4/09/2014		
Australie	1/09/2014		
Japon	28/09/2016	En cours	En cours

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

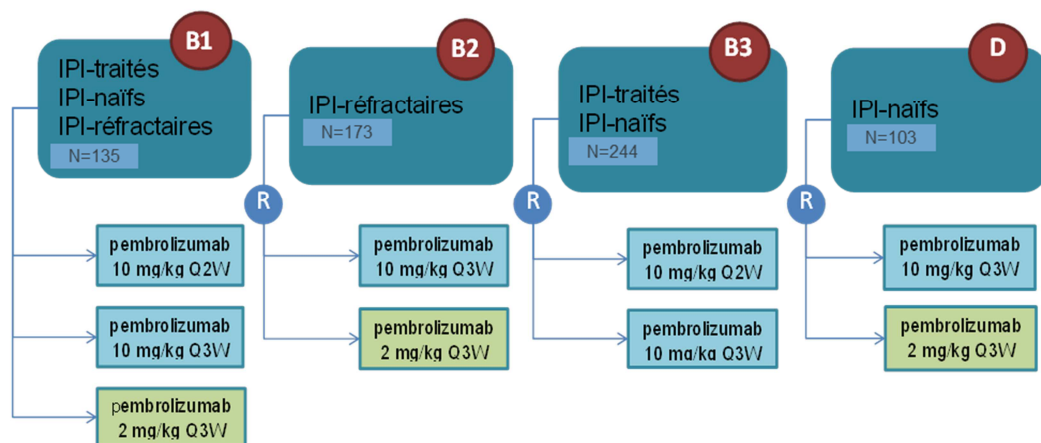
Le dossier déposé comporte des données de suivi de 2 études : KEYNOTE 001 et 006 initialement évaluées par le Collège de la HAS, avec un recul supplémentaire.

08.1 Efficacité

A/ Rappel des données initiales (avis du Collège de la HAS du 16 mars 2016)

Dans une étude de phase I/II (Keynote 001), dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'activité anti-tumorale du pembrolizumab à différents schémas posologiques, chez des patients atteints d'un mélanome avancé avec ou sans mutation B-RAF, naïfs ou en 2^{ème} ligne de traitement, il n'a pas été montré de différence entre les groupes pembrolizumab 2 versus 10 mg/kg toutes les 3 semaines, en termes de réponse objective (critère de jugement principal).

Figure 1 : Etude Keynote 001 - Schéma de l'étude (cohortes de patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique)



R : randomisation ; IPI : ipilimumab ; Q2W : toutes les 2 semaines ; Q3W : toutes les 3 semaines

Dans la cohorte B2, le pourcentage de réponse objective a été 27,8% (22/79 patients évalués, réponse complète = 3/22) dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg/3 sem et a été de 27,6% (21/76, réponse complète = 6/21) dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/3 sem.

Dans la cohorte D, le pourcentage de réponse objective a été de 33,3% (15/45 patients, réponse complète = 3/15) dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg et a été de 38,3% (18/47 patients, réponse complète = 4/18) dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg.

Dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert (étude Keynote 006) réalisée chez 834 patients adultes ayant un mélanome non résecable ou métastatique avec ou sans mutation B-RAF, en première ligne de traitement, lors de la deuxième analyse intermédiaire (= analyse finale de la SSP et intermédiaire de la SG) :

- En termes de survie sans progression (progression de la maladie ou décès, SSP), 62% (173/279) d'événements sont survenus dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/2 sem, 61% (170/277) dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/3 sem et 71% (198/278) dans le groupe ipilimumab :

- HR Pembrolizumab 10 mg/2 sem versus ipilimumab = 0,60 ; IC95% = [0,49-0,74] ; p< 0,00001,
- HR Pembrolizumab 10 mg/3 sem versus ipilimumab = 0,59 ; IC95% = [0,48-0,73] ; p< 0,00001.

- La survie globale (% de décès) a été de 31% (85/279) dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/2 sem, de 33% (92/277) dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/3 sem et de 40% (112/278) dans le groupe ipilimumab :

- HR pembrolizumab toutes les 2 sem versus ipilimumab = 0,63 ; IC95% = [0,57-0,83] ; p=0,00052 (<p nominal=0,005 prédéfini au protocole).
- HR pembrolizumab toutes les 3 sem versus ipilimumab = 0,69 ; IC95% = [0,52-0,90] ; p=0,00358 (<p nominal=0,005 prédéfini au protocole).

La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des 3 groupes de traitement.

Cette étude présente certaines limites :

- La posologie évaluée est celle de 10 mg/kg/3 semaines au lieu des 2 mg/kg toutes les 3 semaines retenue par l'AMM.
- L'étude était en ouvert, alors qu'une étude en double aveugle était réalisable.

Une étude (étude Keynote 002) de phase II, randomisée, en ouvert, a comparé le pembrolizumab IV 2 mg/kg versus 10 mg/kg et versus chimiothérapie au choix de l'investigateur (CCI qui pouvait comprendre : dacarbazine, témozolomide ou paclitaxel en association ou non au carboplatine) chez 540 patients ayant ou pas une mutation tumorale de B-RAF et prétraités par ipilimumab.

Lors de la deuxième analyse intermédiaire (analyse principale de la SSP et analyse intermédiaire de la SG) :

En termes de SSP, 72% (129/180) d'événements sont survenus dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg/3 sem, 70% (126/181) dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/3 sem et 87% (155/179) dans le groupe CCI :

- HR pembrolizumab 2 mg/kg versus CCI = 0,57 ; IC95% = [0,45-0,73] ; $p < 0,0001$.
- HR pembrolizumab 10 mg/kg versus CCI = 0,50 ; IC95% = [0,39-0,64] ; $p < 0,0001$

Il n'est pas apparu de différence en termes de survie globale (% de décès) entre les différents groupes de traitement, avec 41% (73/180) dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg/3 sem, 38% (69/181) dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg/3 sem et 44% (78/179) dans le groupe CCI :

- HR pembrolizumab 2 mg/kg versus CCI = 0,88 ; IC95% = [0,64-1,22] ; $p = 0,2294$.
- HR pembrolizumab 10 mg/kg versus CCI = 0,78 ; IC95% = [0,56-1,08] ; $p = 0,0664$.
- HR pembrolizumab 2 versus 10 mg/kg = 0,88 ; IC95% = [0,63-1,22] ; $p = 0,4395$.

Le pembrolizumab a démontré un bénéfice clinique quel que soit le schéma posologique en termes de survie sans progression en deuxième ou troisième ligne de traitement chez les patients précédemment traités par ipilimumab. Les données de cette étude n'étaient pas assez matures pour conclure sur le bénéfice clinique apporté par pembrolizumab en termes de survie globale. L'analyse finale de cette étude était donc attendue.

Le pembrolizumab a semblé présenter un meilleur profil de tolérance que les chimiothérapies classiques ou que l'ipilimumab. Des événements indésirables graves (grade ≥ 3) ont été rapportés chez 37 à 47% des patients selon les études pour le schéma posologique pembrolizumab 2 mg/kg (posologie de l'AMM), les plus fréquemment observés sont d'origine immunologique : dysthyroïdies, diarrhée, colites, pneumopathies, prurit, rashes.

Aucune valeur seuil d'expression PDL-1 n'est standardisée et validée, celle-ci varie d'une étude à l'autre selon les molécules évaluées. Ce biomarqueur ne peut, en l'état actuel des connaissances être utilisé pour apprécier une éventuelle différence selon l'expression de PDL-1.

B/ Nouvelles données déposées par le laboratoire

KEYNOTE 001 qui est d'une étude de phase I/II, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance et l'activité anti-tumorale du pembrolizumab à différents schémas posologiques, chez des patients atteints d'un mélanome avancé avec ou sans mutation B-RAF. Les données de suivi actualisées sont citées ci-après uniquement à titre d'information :

Après 16 mois de suivi supplémentaire par rapport au suivi initial (suivi médian total de 31,8 mois), les données regroupées de toutes les cohortes et à toute posologie confondue (2 mg/kg ou 10 mg/kg) suggèrent :

- un taux de réponse globale de 31,6%,
- une médiane de survie sans progression de 4,9 mois,
- une médiane de survie globale de 24,4 mois.

En raison de son caractère préliminaire, cette étude ne permet pas de juger l'apport thérapeutique de KEYTRUDA dans cette indication.

L'étude KEYNOTE 006 a été réalisée avec une posologie hors AMM (10 mg/kg au lieu de 2 mg/kg) comme précisé dans l'avis du Collège de la HAS et, de ce fait, les données de suivi actualisées ne peuvent pas être retenues pour évaluer l'apport thérapeutique de KEYTRUDA dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Rappels des conclusions concernant la tolérance (avis du Collège de la HAS en 2016)

« Le pembrolizumab semble présenter un meilleur profil de tolérance que les chimiothérapies classiques ou que l'ipilimumab. Des événements indésirables graves (grade ≥ 3) ont été rapportés chez 37 à 47% des patients selon les études pour le schéma posologique pembrolizumab 2 mg/kg

(posologie de l'AMM), les plus fréquemment observés sont d'origine immunologique : dysthyroïdies, diarrhée, colites, pneumopathies, prurit, rashes.

La mise à jour des données internationales de pharmacovigilance repose sur plus de 39 900 patients exposés au pembrolizumab entre septembre 2014 et mars 2016. Ces patients ont été traités dans le cadre d'études cliniques (N=9 833), de programmes d'accès précoce dont l'ATU française (N=7 576) ou de la commercialisation du produit au niveau international (N=22 494).

L'analyse des événements sur cette période n'a pas conduit à l'identification de nouveaux risques en termes de sécurité ou à un changement de nature des risques précédents identifiés. »

08.3 Résumé & discussion

Les données d'efficacité de KEUTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication AMM et à la posologie de l'AMM (2 mg/Kg toutes les 3 semaines) sont principalement issues :

- d'une étude de phase I/II (KEYNOTE 001) qui a montré un taux de réponse tumorale allant de 27,8% dans la cohorte de 2^{ème} ligne de traitement du mélanome au stade avancé (réfractaires à l'ipilimumab) et de 33% dans la cohorte de patients en première ligne (cohorte D) des patients naïfs évalué la tolérance et l'activité anti-tumorale du pembrolizumab à différents schémas posologiques.
- d'une étude de phase II ouverte ayant comparé le pembrolizumab IV 2 mg/kg versus 10 mg/kg et versus chimiothérapie au choix de l'investigateur (CCI, comprenant dacarbazine, témozolomide ou paclitaxel en association ou non au carboplatine) chez 540 patients ayant ou pas une mutation tumorale de B-RAF et prétraités par ipilimumab. Dans le sous-groupe traité à la posologie de l'AMM, KEUTRUDA a démontré un gain en survie sans progression (72% d'événements [progression ou décès] survenus dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg/3 sem, versus 87% dans le groupe CCI ; HR=0,57 ; IC95% = [0,45-0,73] ; p<0,0001) sans gain observé en survie globale par rapport à la chimiothérapie.

Les comparateurs de cette étude ne sont plus pertinents dans le cadre de la présente réévaluation de KEUTRUDA du fait de l'évolution de stratégie thérapeutique (les traitements par chimiothérapie étant relégués en dernière ligne de traitement) et les antécédents des traitements médicamenteux ne reflètent pas le standard de prise en charge actuel.

Dans le cadre de la réévaluation de l'ASMR, le laboratoire a fourni des données d'actualisation du suivi des deux études KEYNOTE 001 ainsi que l'étude KEYNOTE 006 déjà évaluées lors de demande initiale d'inscription de KEUTRUDA. A noter que l'étude KEYNOTE 006 a été réalisée avec une posologie hors AMM (10 mg/kg au lieu de 2 mg/k toutes les 3 semaines). Ces données ne sont pas de nature à apporter d'éléments nouveaux pour l'appréciation de la quantité d'effet de ce médicament dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

08.4 Programme d'études

Le dossier du laboratoire ne mentionne pas de nouvelle étude en cours ou à venir dans l'indication mélanome au stade avancé.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge actuelle du mélanome avancé (non résecable ou métastatique), est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou non d'une mutation BRAF de la tumeur :

- En l'absence de mutation BRAF, le nivolumab et le pembrolizumab sont recommandés en 1^{ère} ligne de traitement. En 2^{ème} ligne de traitement, l'ipilimumab représente une option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur l'efficacité des anti-CTL4 (ipilimumab) après progression sous anti-PD1.

- En cas de mutation BRAF, le traitement comprend en premier lieu une bithérapie ciblée (inhibiteurs de BRAF + anti-MEK) : dabrafenib + trametinib ou vemurafenib + cobimetinib. La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue ainsi que le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en première ligne.
En 2^{ème} ligne de traitement, le nivolumab ou le pembrolizumab sont recommandés. L'association dabrafenib + trametinib n'est pas recommandée en 2^{ème} ligne de traitement chez les patients en rechute ayant déjà reçu un inhibiteur de BRAF en monothérapie en 1^{ère} ligne de traitement.

Les recommandations Européennes de l'ESMO (European Society for Medical Oncology) en date de 2015 et les recommandations de l'INCa de 2013 n'ont pas été actualisées avec l'arrivée des nouvelles associations de médicaments.

Les recommandations américaines du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) de 2017³ préconisent en première ligne de traitement une monothérapie par nivolumab ou pembrolizumab avec un grade 1.

Au total, le pembrolizumab est un traitement de première ligne, tout particulièrement en cas d'absence de mutation BRAF, et de seconde ligne en cas de présence de cette mutation chez des patients en rechute à un traitement par inhibiteur de BRAF.

³ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

Sans objet

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les données disponibles fondées sur une actualisation du suivi des deux études déjà évaluées par le Collège de la HAS (KEYNOTE 001 et KEYNOTE 006), ne sont pas de nature à modifier l'appréciation d'amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) attribuée à KEYTRUDA par le Collège dans son avis du 16 mars 2016.

010.3 Population cible

La population cible de KEYTRUDA (pembrolizumab) est celle des patients adultes naïfs de traitement atteints d'un mélanome non résecable (IIIc) ou métastatique à distance (IV).

D'après les données FRANCIM, la prévalence partielle instantanée calculée à la fin de 2004 était de 31 278 cas de mélanomes dont 28 968 sans métastase et 2 310 avec métastases (stade IV)⁴. L'évolution de la prévalence des mélanomes avancés dans le temps peut être considérée comme légèrement croissante. En prenant l'hypothèse d'une évolution de la prévalence équivalente à celle de l'évolution de l'incidence brute de 2,2 % par an, on estime la prévalence des mélanomes de stade IV à la fin 2014 à 2 870 patients⁵.

Le ratio entre le stade non résecable IIIc et le stade IV n'est pas connu. Il est estimé à 11,8% sur la base de l'étude MELODY (l'échantillon à l'inclusion de l'étude MELODY comprenait 195 patients de stade IV et 23 patients de stade III non résecable⁵), soit 338 patients (2 870 x 11,8%) de stade non résecable (IIIc). Cela porterait donc la population des mélanomes de stade non résecable (IIIc) ou métastatique (IV) à un maximum de 3 208 patients (2 870 + 338).

Au total, la population cible de KEYTRUDA dans cette indication est estimée à environ 3 200 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) » et à la posologie de l'AMM.

⁴ ETUDE COLLABORATIVE FRANCIM, Hospices Civils de Lyon, InVS, CepiDc. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. Fiche : Mélanome de la peau. 30 janvier 2008

⁵ Avis de la commission de la Transparence de YERVOY (ipilimumab) en date du 19 décembre 2014