

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2016

THESES 2016 / TOU3 / 2054

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Obtenu après soutenance du

Mémoire du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 24 juin 2016

par

DAMERY Léa

Née le 19 juillet 1988 à Voiron (38)

**INNOVATION THERAPEUTIQUE EN ONCOLOGIE :
PROBLEMATIQUE DE L'ACCES ET DE
L'EVALUATION EN PRATIQUE COURANTE.
EXEMPLE DU SUIVI DES ANTI-PD1**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Florent PUISSET

JURY

Président : Monsieur le Professeur Gilles FAVRE
Assesseur : Monsieur le Professeur Nicolas MEYER
Assesseur : Monsieur le Professeur Julien MAZIERES
Assesseur : Madame le Docteur Blandine JUILLARD-CONDAT
Assesseur : Madame le Docteur Sarah DJABAROUTI
Assesseur : Monsieur le Docteur Florent PUISSET

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2015

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires		Universitaires	
M. CHATELUT E	Pharmacologie	Mme BARRE A	Biologie
M. FAVRE G	Biochimie	Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. HOUIN G	Pharmacologie	Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. PARINI A	Physiologie	M. BENOIST H	Immunologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B	Biochimie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie	M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. SIÉ P	Hématologie	M. FABRE N	Pharmacognosie
M. VALENTIN A	Parasitologie	M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
		Mme MULLER-STAU MONT C	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F	Chimie analytique
		M. SALLES B	Toxicologie
		M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
		Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P. (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JULLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERAËVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTIG	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. OLICHON A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATToux K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N. (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2015

Remerciements

Au Professeur Gilles Favre,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse et de juger mon travail. Je vous en remercie très sincèrement.

Au Docteur Florent Puisset,

Merci de m'avoir proposé ce sujet sur lequel j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler, et de m'avoir incitée à élargir la problématique initiale. Je te suis très reconnaissante pour m'avoir accompagnée dans ce travail et pour la confiance que tu m'as accordée. Je tiens à te remercier sincèrement pour les connaissances que tu as pu m'apporter, et pour toutes les heures que tu as consacrées à me former sur l'oncologie, les statistiques et l'utilisation du logiciel R.

Au Professeur Nicolas Meyer,

Je suis honorée de vous compter dans le jury de cette thèse. Votre expertise en oncodermatologie me semble indispensable à l'évaluation de ce travail. Je vous remercie pour votre collaboration qui m'a beaucoup apportée à l'analyse des données.

Au Docteur Blandine Juillard-Condat,

C'est pour moi un réel honneur de vous compter parmi mon jury. La formation que vous m'avez dispensée sur l'économie de la santé pendant nos cours de DES m'a été d'une aide précieuse à la compréhension de mon travail.

Au Professeur Julien Mazières,

Je vous remercie sincèrement d'avoir bien voulu accorder un intérêt à ce travail et d'avoir accepté de mettre à profit votre expertise en oncologie thoracique pour l'évaluer.

Au Docteur Sarah Djabarouti,

Je vous suis particulièrement reconnaissante de l'intérêt que vous avez manifesté à l'égard de cette thèse en vous engageant à en être rapporteur.

A tous ceux qui ont apporté leur pierre à l'édifice,

ALF, Lucie, Charlène, Vincent, Juju, Céline, Jeanne, Cécile, Guigui, Marie-Noëlle, Audrey, Sophie, Camille, merci d'avoir rempli consciencieusement les tableaux de base prospectif. Florian et Samy, de les avoir complétés. Grâce à vous tous, j'ai de belles données !

A ma famille,

A mes parents, merci de m'avoir donné toutes les clés de la réussite, d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui et de m'avoir appris la musique, mon plus bel antistress.

A mes sœurs, pour vos conseils d'ainées. Vous avez forgé mon caractère, et c'est grâce à lui que je me suis battue tout au long de mes études. Merci Amandine en particulier pour nos soirées et week-end toulousains, pour ce lien fort que nous avons construit.

A mon Jean, merci de m'être toujours aussi fidèle, d'être là pour moi quand j'en ai besoin, et pour ton soutien sans faille depuis le lycée. Tu as su m'accompagner dans les moments difficiles, et me rendre heureuse le reste du temps.

A ma belle famille et mes beaux frères. Merci pour les très bons week-ends passés ensemble.

A mes amis Lyonnais,

Pauline, sans qui je n'aurais même pas franchi l'étape de la P1. Merci pour tout, je te dois beaucoup !

Cyrielle, pour les toutes premières années d'études, les plus difficiles.

Mes Gouloums adorés : Cécé, Isma, Ségo, Baptou, Martin, Claire, Mick, Clem et Wawa , pour les excellents moments passés ensemble à la fac, puis pour nos week-ends et voyages en or ! Un merci particulier à mes choco- internes préférés grâce à qui réviser le concours de l'internat fut un véritable plaisir ! J'ai toujours été convaincue que c'est grâce à vous que je suis devenue interne.

A mes amis de Toulouse,

Alfou, pour les soirées, la gym, les potins et tout le reste. Tes 15 jours d'avance sur la thèse m'ont été d'une aide (et d'un stress) indispensable !

Flavie, mon « maitre », merci de m'avoir appris la vie toulousaine !

Fanny, Clem, Alissia, Brissou, Olivia et Sandra, vous me donnez l'exemple à suivre pour être une bonne pharmacienne, merci pour vos tuyaux ! Patou et Dinette, d'avoir si bien répondu à mes toutes mes questions, vous êtes les meilleurs ! Camite pour m'aider à déstresser de temps à autres et Lola d'avoir assumé le rôle de bizuth à ma place pendant toutes ces années. Merci à vous tous pour les excellents moments partagés ensemble, les grosses soirées et tous les fous rires qui vont avec ! Continuez à squatter, notre appart sera toujours le vôtre.

Anne-so, Angèle, Paupau, Gillou, Laura, Antho, mes abdos vous remercient, vous les musclez régulièrement !

A tous ceux qui m'ont supportée pendant six mois où plus,

Anne-Laure, pour notre tout premier stage au CVM

Pierre, pour notre expérience de co-interne et de co-VP

Arnaud, mon VP-mentor !

Juju et Sophie, pour mon semestre au DM où vous m'avez été indispensable !

Layla, tu as été un véritable rayon de soleil ! Et toute l'équipe de Ducuing ;

Lucie pour ta bonne humeur et ton honnêteté, Charlène et Vincent, pour ce très bon semestre partagé,

Marie-Noelle pour toutes les connaissances que tu nous as transmises.

Quentin et Corentin, mes coco-internes préférés, pour avoir supporté mes humeurs et mon humour ;

Charlotte pour nos longues discussions, tes bons conseils et tes mouchoirs ;

Marion, pour ce début de semestre qui commence déjà très bien ;

Enfin,

Tous ceux avec qui j'ai pris plaisir de partager un bout de chemin qui j'espère s'allongera, en particulier à Morgane, Céline, Jeanne, Cécile, François, Félicien, Gaëlle, Serri.

Toutes les pharmaciennes qui m'ont beaucoup appris pendant mon internat, en particulier à Pauline et Charlotte, Elisa, Sandrine, Violaine, Sophie, Camille, Coralie.

Aux préparateurs avec qui j'ai apprécié travailler, en particulier à Delphine, Lolita, Cécilou, Sophie, Elsa.

Table des matières

INTRODUCTION	18
PARTIE I : GENERALITES SUR L'ACCES A L'INNOVATION, ET SUR L'IMMUNOTHERAPIE EN ONCOLOGIE.	19
1. L'ACCES A L'INNOVATION PHARMACOLOGIQUE, LE COUT DES MEDICAMENTS INNOVANTS ET LA MAITRISE DES DEPENSES PHARMACEUTIQUES EN FRANCE.	20
1.1 L'accès à l'innovation pharmacologique.....	20
1.1.1 Du développement pré-clinique à l'Autorisation de Mise sur le Marché du médicament (AMM).	20
1.1.2 La participation aux essais cliniques.....	21
1.1.3 L'Autorisation Temporaire d'Utilisation	22
1.1.4 L'AMM et le post AMM	23
1.2 Le coût des médicaments innovants	24
1.2.1 L'évaluation des produits de santé.....	24
1.2.2 La fixation du prix du médicament.....	25
1.2.3 La prise en charge des médicaments en secteur hospitalier	25
1.2.3.1 Prise en charge des médicaments avec AMM	26
1.2.3.2 Prise en charge des molécules sous ATU	27
1.2.3.3 Prise en charge des médicaments en post-ATU	27
1.3 La maîtrise des dépenses pharmaceutiques	29
1.3.1 Contributions des entreprises.....	29
1.3.2 Le contrat de bon usage	30
2. L'IMMUNOTHERAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE DU MELANOME ET DU CBNPC	32
2.1 Mécanisme d'action des anti-Cytotoxique-T-lymphocytes-Antigen-4 (CTLA-4) et des anti-Programmed-cell-Death-1 (PD1).....	32
2.1.1 Premier point de contrôle : le récepteur CTLA-4.....	33
2.1.2 Deuxième point de contrôle : le récepteur PD1	34
2.2 Evolution des stratégies thérapeutiques du mélanome et du CBNPC.....	35
2.2.1 Prise en charge du mélanome métastatique	35
2.2.2 Prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules de stade IIIb ou IV (métastatique)	37
2.2.2.1 Première ligne de traitement.....	37
2.2.2.2 Traitement de deuxième ligne	38
2.3 Les nouvelles molécules d'immuno-oncologie.....	39
2.3.1 L'immunothérapie en oncodermatologie	39
2.3.1.1 L'ipilimumab (Yervoy®).....	39
2.3.1.1 Le nivolumab (Opdivo®).....	40
2.3.1.2 Le pembrolizumab (Keytruda®).....	42
2.3.2 L'immunothérapie en oncologie thoracique	44
2.3.2.1 Le nivolumab (Opdivo®).....	44
2.3.2.2 Le pembrolizumab (Keytruda®).....	45
3. CONCLUSION	46

PARTIE II : INSTAURATION ET SUIVI DES PRESCRIPTIONS D'ANTI -PD1 EN PRATIQUE	
COURANTE.....	47
1. INTRODUCTION	48
2. INTRODUCTION DE L'IMMUNOTHERAPIE A L'IUCT-O ET AU CHU DE TOULOUSE.	49
2.1 <i>Organisation de l'accès aux anti-PD1</i>	49
2.2 <i>Estimation du besoin en inhibiteurs de checkpoint et du coût associé</i>	50
3. ANALYSE DES DONNEES RELATIVES AU SUIVI DES PATIENTS TRAITES PAR ANTI-PD1.....	51
3.1 <i>Matériel et méthode</i>	51
3.1.1 Mise en place d'une fiche d'accès au traitement.....	51
3.1.2 Patients	52
3.1.3 Schéma de l'étude.....	52
3.1.4 Recueil des données.....	53
3.2 <i>Résultats en oncodermatologie</i>	55
3.2.1 Caractéristiques des patients traités en oncodermatologie	55
3.2.2 Description des modalités de traitement	57
3.2.2.1 Lignes de traitement antérieur	57
3.2.2.2 Lignes de traitement postérieur	57
3.2.2.3 Doses prescrites.....	58
3.2.2.4 Durée du traitement.....	59
3.2.1 Données de toxicité.....	61
3.2.2 Données d'efficacité	67
3.2.2.1 Survie sans progression par molécule	67
Nivolumab	67
Pembrolizumab	68
3.2.2.2 Survie globale par molécule	69
Nivolumab	69
Pembrolizumab	70
3.2.2.3 Types de réponses observées.....	71
3.2.2.4 Analyse à posteriori en sous-groupes de patients des survies sans progression	72
Selon la ligne de traitement.....	72
Selon l'état général des patients	73
Selon le stade de la maladie	75
Selon la présence ou l'absence de métastases cérébrales	76
Selon le statut mutationnel B-RAF	78
Selon la dose	79
Selon le nombre de toxicités	81
3.2.2.5 Analyse à posteriori en sous-groupes des survies globales	83
Selon la ligne de traitement.....	83
Selon l'état général des patients	84
Selon le stade de la maladie	86
Selon la présence ou l'absence de métastases cérébrales	87
Selon le statut mutationnel B-RAF	89
Selon la dose	90
Selon le nombre de toxicités	92

3.3	<i>Résultats en oncologie thoracique</i>	94
3.3.1	Caractéristiques des patients traités en oncologie thoracique	94
3.3.2	Description des modalités de traitement	96
3.3.2.1	Lignes de traitement	96
3.3.2.2	Doses prescrites	97
3.3.2.3	Durée du traitement	98
3.3.1	Données de toxicités	99
3.3.1	Efficacité	104
3.3.1.1	Survie sans progression	104
3.3.1.2	Survie globale	105
3.3.1.3	Types de réponses observées	106
3.3.1.4	Analyse à posteriori en sous-groupes de patients	108
	Selon la ligne de traitement	108
	Survie selon l'état général des patients	109
	Selon l'histologie	111
	Selon la présence ou l'absence de métastases cérébrales	112
	Selon le statut mutationnel KRAS	114
	Selon la dose	115
	Selon le statut tabagique	117
	Selon le nombre de toxicité	118
4.	DISCUSSION	120
4.1	<i>Principe du référentiel</i>	120
4.1.1	Vérification des prévisions quantitatives	120
4.1.2	Vérification de la conformité des profils de patients aux critères d'inclusion	122
4.2	<i>Données d'efficacité et toxicité</i>	124
4.2.1	Comparaison à la littérature	124
4.2.1.1	Patients	124
4.2.1.2	Données d'efficacité	125
4.2.1.3	Données de toxicités	126
4.2.1.4	Conclusion	126
4.2.2	Caractéristiques du traitement	127
4.2.3	Analyse des données d'efficacité de sous groupes de patients	128
4.2.3.1	Selon l'état général	128
4.2.3.2	Selon la ligne de traitement	129
4.2.3.3	Selon le stade	130
4.2.3.4	Selon l'histologie	130
4.2.3.5	Selon les autres variables étudiées	130
4.2.4	Analyse des données de toxicités	131
	CONCLUSION	134
	BIBLIOGRAPHIE	136

ANNEXE 1 : DONNEES D'EFFICACITE DE L'IPILIMUMAB ISSUES DES ETUDES CLINIQUES.....	143
ANNEXE 2 : DONNEES DE TOXICITE DE L'IPILIMUMAB ISSUES DES ETUDES CLINIQUES.....	144
ANNEXE 3 : DONNEES D'EFFICACITE DU NIVOLUMAB ISSUES DES ETUDES CLINIQUES	146
ANNEXE 4 : DONNEES DE TOXICITE DU NIVOLUMAB ISSUES DES ETUDES CLINIQUES	147
ANNEXE 5 : DONNEES D'EFFICACITE DU PEMBROLIZUMAB ISSUES DES ETUDES CLINIQUES..	148
ANNEXE 6 : DONNEES DE TOXICITE DU PEMBROLIZUMAB ISSUES DES ETUDES CLINIQUES....	149
ANNEXE 7 : FEUILLE DE SAISIE DES DONNEES	150
ANNEXE 8 : FICHES D'ACCES AU TRAITEMENT	151
ANNEXE 9 : EXTRAIT DE L'OUTIL D'AIDE A LA PRESCRIPTION DES INHIBITEURS DE CHECK POINTS EN ONCOLOGIE (ELABORE PAR ONCOMIP®)	153

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ARS	Agence Régionale de Santé
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du médicament
B-RAF	B-Rapidly Accelerated Fibrosascoma
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CEPS	Comité d'Evaluation des Produits de Santé
CHMP	Comité des médicaments à usage humain
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CoMeDiMS	Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
CPA	Cellule Présentatrice de l'Antigène
CBNPC	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CT	Commission de la Transparence
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
IC	Interval de Confiance
IL-2	Interleukine 2
INCa	Institut National de luttre contre le Cancer
IUCT-O	Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole
GHM	Groupe Homogène de Malade
GHS	Groupe Homogène de Séjour
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard Ratio
LEEM	Les Entreprises du Médicament
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
MAP	Mitogen Activated Protein
MEK	Mitogen Extracelmlular signal refulated Kinase
MERRI	Mission d'Enseignement, Recherche, Référence, Innovation
MIGAC	Mission d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation

NK	Natural Killer
ONDAM	Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie
PD-1	Programmed cell Death 1
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'informations
PUT	Protocole d'Utilisation Thérapeutique
PTT	Protocole Temporaire Thérapeutique
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RBU	Référentiel de Bon Usage
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SMR	Service Médical Rendu
SG	Survie Globale
SSP	Survie Sans Progression
SSM	Superficial Spreading Melanoma (Superficiel Extensif)
URSSAF	Union de Recouvrement des cotisations de Sécurités Sociales et d'Allocations Familiales
T2A	Tarification A l'Activité

Liste des figures

FIGURE 1 : PARCOURS DU MEDICAMENT DE SA CONCEPTION A SA COMMERCIALISATION	21
FIGURE 2 : FINANCEMENT DES PRODUITS DE SANTE D'APRES « MEDICAMENTS SOUS ATU - SYSTEME DE SANTE ET MEDICO-SOCIAL - MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE »	28
FIGURE 3 : MECANISME D'ACTION DE L'IPILIMUMAB	33
FIGURE 4 : MECANISME D'ACTION DES ANTI-PD1	34
FIGURE 5 : EVOLUTION DES STRATEGIES THERAPEUTIQUES DU MELANOME	37
FIGURE 6 : CIRCUIT ADMINISTRATIF DU NIVOLUMAB, DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION A LA PUBLICATION AU JOURNAL OFFICIEL.....	41
FIGURE 7 : CIRCUIT ADMINISTRATIF DU PEMBROLIZUMAB, DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION A LA PUBLICATION AU JOURNAL OFFICIEL.....	43
FIGURE 8 : MOLECULES UTILISEES EN PREMIERE LIGNE QUAND L'IMMUNOTHERAPIE N'ETAIT PAS LA PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT DU MELANOME AVANCE.....	57
FIGURE 9 : MOLECULES UTILISEES APRES UN TRAITEMENT PAR NIVOLUMAB OU PEMBROLIZUMAB EN ONCODERMATOLOGIE.....	58
FIGURE 10 : REPARTITION DES DOSES MOYENNES PAR CURE DE NIVOLUMAB PRESCRIT EN ONCODERMATOLOGIE.	58
FIGURE 11 : REPARTITION DES DOSES CUMULEES PAR PATIENT DE NIVOLUMAB PRESCRIT EN ONCODERMATOLOGIE.	58
FIGURE 12 : REPARTITION DES DOSES MOYENNES PAR CURE DE PEMBROLIZUMAB PRESCRIT EN ONCODERMATOLOGIE.....	59
FIGURE 13 : REPARTITION DES DOSES CUMULEES PAR PATIENT DE PEMBROLIZUMAB PRESCRIT EN ONCODERMATOLOGIE.....	59
FIGURE 14 : CINETIQUE D'APPARITION DES TOXICITES SOUS NIVOLUMAB	64
FIGURE 15 : CINETIQUE D'APPARITION DES TOXICITES SOUS PEMBROLIZUMAB	64
FIGURE 16 : SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB EN ONCODERMATOLOGIE.	67
FIGURE 17 : SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR PEMBROLIZUMAB EN ONCODERMATOLOGIE	68
FIGURE 18 : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB EN ONCODERMATOLOGIE	69
FIGURE 19 : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR PEMBROLIZUMAB EN ONCODERMATOLOGIE	70
FIGURE 20 : SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMABEN ONCODERMATOLOGIE, SELON LA LIGNE DE TRAITEMENT	72
FIGURE 21 : SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR PEMBROLIZUMAB EN ONCODERMATOLOGIE, SELON LA LIGNE DE TRAITEMENT.	73
FIGURE 22 : SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB EN ONCODERMATOLOGIE SELON L'ETAT GENERAL DES PATIENTS.	74
FIGURE 23 : SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR PEMBROLIZUMAB EN ONCODERMATOLOGIE SELON L'ETAT GENERAL DES PATIENTS.	74
FIGURE 24 : SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB EN ONCODERMATOLOGIE, SELON LE STADE DE LA MALADIE.....	75
FIGURE 25 : SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR PEMBROLIZUMAB EN ONCODERMATOLOGIE SELON LE STADE DE LA MALADIE.	76

FIGURE 26 : SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB EN ONCODERMATOLOGIE, SELON LA PRESENCE OU L'ABSENCE DE METASTASES CEREBRALES A L'INSTAURATION DU TRAITEMENT.....	77
FIGURE 27 : SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR PEMBROLIZUMAB EN ONCODERMATOLOGIE, SELON LA PRESENCE OU L'ABSENCE DE METASTASES CEREBRALES A L'INSTAURATION DU TRAITEMENT.....	77
FIGURE 28 : SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB EN ONCODERMATOLOGIE SELON LE STATUT MUTATIONNEL B-RAF.....	78
FIGURE 29 : SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR PEMBROLIZUMAB EN ONCODERMATOLOGIE SELON LE STATUT MUTATIONNEL B-RAF.....	79
FIGURE 30 : SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB EN ONCODERMATOLOGIE SELON LA DOSE MOYENNE PAR CURE.....	80
FIGURE 31: SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR PEMBROLIZUMAB EN ONCODERMATOLOGIE SELON LA DOSE MOYENNE PAR CURE.....	80
FIGURE 32 : SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB EN ONCODERMATOLOGIE, EN FONCTION DU NOMBRE DE TOXICITES PRESENTEES.....	81
FIGURE 33 : SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR PEMBROLIZUMAB EN ONCODERMATOLOGIE, EN FONCTION DU NOMBRE DE TOXICITES PRESENTEES.....	82
FIGURE 34 : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB EN ONCODERMATOLOGIE, SELON LA LIGNE DE TRAITEMENT.....	83
FIGURE 35 : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR PEMBROLIZUMAB EN ONCODERMATOLOGIE, SELON LA LIGNE DE TRAITEMENT.	84
FIGURE 36 : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB EN ONCODERMATOLOGIE, SELON L'ETAT GENERAL DES PATIENTS.....	85
FIGURE 37 : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR PEMBROLIZUMAB EN ONCODERMATOLOGIE, SELON L'ETAT GENERAL DES PATIENTS.	85
FIGURE 38 : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB EN ONCODERMATOLOGIE SELON LE STADE DE LA MALADIE A L'INSTAURATION DU TRAITEMENT.....	86
FIGURE 39 : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR PEMBROLIZUMAB SELON LE STADE DE LA MALADIE A L'INSTAURATION DU TRAITEMENT	87
FIGURE 40 : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB EN ONCODERMATOLOGIE, SELON LA PRESENCE OU L'ABSENCE DE METASTASES CEREBRALES A L'INSTAURATION DU TRAITEMENT.	88
FIGURE 41 : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR PEMBROLIZUMAB EN ONCODERMATOLOGIE, SELON LA PRESENCE OU L'ABSENCE METASTASES CEREBRALES A L'INSTAURATION DU TRAITEMENT.	88
FIGURE 42 : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB EN ONCODERMATOLOGIE SELON LE STATUT MUTATIONNEL B-RAF.	89
FIGURE 43: SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR PEMBROLIZUMAB EN ONCODERMATOLOGIE SELON LE STATUT MUTATIONNEL B-RAF.	90
FIGURE 44 : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB EN ONCODERMATOLOGIE, SELON LA DOSE MOYENNE PAR CURE.....	91
FIGURE 45 : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR PEMBROLIZUMAB EN ONCODERMATOLOGIE, SELON LA DOSE MOYENNE PAR CURE.....	91

FIGURE 46 : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB EN ONCODERMATOLOGIE, EN FONCTION DU NOMBRE DE TOXICITES PRESENTEES	92
FIGURE 47: SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR PEMBROLIZUMAB EN ONCODERMATOLOGIE, EN FONCTION DU NOMBRE DE TOXICITES PRESENTEES	93
FIGURE 48 : MOLECULES UTILISEES EN PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT DU CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES QUAND LE NIVOLUMAB ETAIT UTILISE EN DEUXIEME LIGNE.	96
FIGURE 49 : MOLECULES UTILISEES EN DEUXIEME LIGNE DE TRAITEMENT DU CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES QUAND LE NIVOLUMAB ETAIT UTILISE EN 3EME LIGNE OU PLUS.	96
FIGURE 50 : TRAITEMENTS ULTERIEURS UTILISES APRES TRAITEMENT PAR NIVOLUMAB EN ONCOLOGIE THORACIQUE	97
FIGURE 51 : REPARTITION DES DOSES MOYENNES PAR CURE DE TRAITEMENT PAR NIVOLUMAB EN ONCOLOGIE THORACIQUE	97
FIGURE 52 : REPARTITION DES DOSES CUMULEES PAR PATIENT TRAITÉ PAR NIVOLUMAB EN ONCOLOGIE THORACIQUE	97
FIGURE 53 : CINETIQUE D'APPARITION DES TOXICITES SOUS NIVOLUMAB EN ONCOLOGIE THORACIQUE	101
FIGURE 54: SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB EN ONCOLOGIE THORACIQUE..	104
FIGURE 55 : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB EN ONCOLOGIE THORACIQUE.....	105
FIGURE 56 : SURVIE SANS PROGRESSION SELON LA LIGNE DE TRAITEMENT PAR NIVOLUMAB EN ONCOLOGIE THORACIQUE	108
FIGURE 57 : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB SELON LA LIGNE DE TRAITEMENT EN ONCOLOGIE THORACIQUE	109
FIGURE 58 : SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB SELON L'ETAT GENERAL DES PATIENTS EN ONCOLOGIE THORACIQUE	110
FIGURE 59 : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB SELON L'ETAT GENERAL DES PATIENTS EN ONCOLOGIE THORACIQUE	110
FIGURE 60 : SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB SELON L'HISTOLOGIE DE LA MALADIE EN ONCOLOGIE THORACIQUE	111
FIGURE 61 : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB SELON LE TYPE DE CANCER BRONCHIQUE	112
FIGURE 62 : SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB EN ONCOLOGIE THORACIQUE SELON LA PRESENCE OU L'ABSENCE DE METASTASES CEREBRALES	113
FIGURE 63 : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB EN ONCOLOGIE THORACIQUE SELON LA PRESENCE OU L'ABSENCE DE METASTASES CEREBRALES	113
FIGURE 64 : SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB SELON LE STATUT KRAS DU CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES	114
FIGURE 65 : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB SELON LEUR STATUT KRAS DU CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES	115
FIGURE 66 : SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB SELON LA DOSE MOYENNE ADMINISTREE PAR CURE EN ONCOLOGIE THORACIQUE	116

FIGURE 67 : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB SELON LA DOSE MOYENNE ADMINISTREE PAR CURE EN ONCOLOGIE THORACIQUE.....	116
FIGURE 68 : SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB, SELON LEUR STATUT TABAGIQUE	117
FIGURE 69 : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB, SELON LEUR STATUT TABAGIQUE	118
FIGURE 70 : SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB, SELON LE NOMBRE DE TOXICITES QU'ILS ONT PRESENTEES	119
FIGURE 71: SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB, SELON LE NOMBRE DE TOXICITES QU'ILS ONT PRESENTEES	119

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L’INSTAURATION DU TRAITEMENT PAR ANTI-PD1 EN ONCODERMATOLOGIE.....	56
TABLEAU 2 : DESCRIPTION DES DUREES DE TRAITEMENT ET DE SUIVI.....	60
TABLEAU 3 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS AYANT PRESENTE UNE OU PLUSIEURS TOXICITES AU COURS DE LEUR TRAITEMENT PAR ANTI-PD1 EN ONCODERMATOLOGIE.....	62
TABLEAU 4 : DESCRIPTION DES TOXICITES OBSERVEES AU COURS DU TRAITEMENT PAR NIVOLUMAB OU PEMBROLIZUMAB EN ONCODERMATOLOGIE	63
TABLEAU 5 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS AYANT PRESENTE UNE TOXICITE GRAVE SOUS ANTI-PD1	65
TABLEAU 6 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS QUI ONT PRESENTE UNE TOXICITE GRAVE SOUS NIVOLUMAB EN ONCODERMATOLOGIE.....	66
TABLEAU 7 : EFFICACITE CLINIQUE DES ANTI-PD1 UTILISES EN ONCODERMATOLOGIE.....	71
TABLEAU 8 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L’INSTAURATION DU TRAITEMENT PAR NIVOLUMAB	95
TABLEAU 9 : DESCRIPTION DES DUREES DE TRAITEMENT ET DE SUIVI.....	98
TABLEAU 10 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS AYANT PRESENTE AU MOINS UN EFFET INDESIRABLE SOUS NIVOLUMAB EN ONCOLOGIE THORACIQUE.....	100
TABLEAU 11 : DESCRIPTION DES TOXICITES PRESENTEES SOUS NIVOLUMAB EN ONCOLOGIE THORACIQUE	101
TABLEAU 12 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB QUI ONT PRESENTE UNE TOXICITE GRAVE EN ONCOLOGIE THORACIQUE	102
TABLEAU 13 : CARACTERISTIQUES DES TOXICITES GRAVES OBSERVEES CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB EN ONCOLOGIE THORACIQUE.....	103
TABLEAU 14 : EFFICACITE CLINIQUE DU NIVOLUMAB EN ONCOLOGIE THORACIQUE.....	106
TABLEAU 15 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS REPONDEURS AU TRAITEMENT PAR NIVOLUMAB	107
TABLEAU 16 : PREVISIONS QUANTITATIVES DU NOMBRE DE MOIS DE TRAITEMENT PAR IMMUNOTHERAPIE EN ONCODERMATOLOGIE.....	120
TABLEAU 17 : PREVISIONS QUANTITATIVES DU NOMBRE DE MOIS DE TRAITEMENT PAR IMMUNOTHERAPIE EN ONCOLOGIE THORACIQUE	121

INTRODUCTION

Les options thérapeutiques proposées pour le traitement du mélanome métastatique et du cancer bronchique non à petites cellules ont pendant longtemps été limitées aux molécules de chimiothérapies classiques. Récemment, l'arrivée sur le marché des nouvelles molécules d'immunothérapie, le nivolumab et le pembrolizumab, modifie considérablement les schémas de prise en charge. En effet, les essais cliniques qui ont permis de développer ces molécules ont démontré leur efficacité dans le traitement de ces deux pathologies et leur supériorité par rapport aux alternatives disponibles.

En contrepartie, ces thérapies innovantes et prometteuses ont l'inconvénient d'être accompagnée d'un coût très élevé, face auquel le système de protection sociale est confronté. Pour que les patients éligibles au traitement puissent bénéficier de l'innovation pharmacologique tout en limitant l'impact financier, les autorités de santé et le secteur hospitalier ont dû s'organiser et réguler les conditions d'accès.

Ce travail propose d'abord de comprendre comment le système de santé français s'est organisé pour favoriser l'accès aux molécules innovantes et les conditions qui ont été imposées pour que les seuls patients concernés puissent en bénéficier. Ensuite, notre étude a analysé les données issues d'un suivi des prescriptions de nivolumab et de pembrolizumab depuis qu'ils sont utilisés en pratique courante à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopôle (IUCT-O) et au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse. L'évaluation de l'efficacité et de la toxicité des molécules redéfinit leurs places dans la stratégie thérapeutique, permettant ainsi d'améliorer les conditions d'accès et la qualité de la prise en charge des patients en oncodermatologie et en oncologie thoracique.

PARTIE I

GENERALITES SUR L'ACCES A L'INNOVATION, ET SUR L'IMMUNOTHERAPIE EN ONCOLOGIE.

1. L'accès à l'innovation pharmacologique, le coût des médicaments innovants et la maîtrise des dépenses pharmaceutiques en France.

1.1 L'accès à l'innovation pharmacologique

L'innovation pharmacologique peut être définie comme la découverte d'une ou plusieurs molécules appartenant à une nouvelle classe thérapeutique et/ou permettant de traiter une maladie grave (1). Dans le domaine de la cancérologie, de nouvelles molécules correspondant à cette définition sont commercialisées chaque année. En France, l'égalité des soins promeut un accès pour tous les patients à ces thérapeutiques souvent onéreuses, ceci dans un contexte budgétaire contraint du régime général de la sécurité sociale. Il est donc important de comprendre quelles sont les différentes voies d'accès à ces thérapies innovantes et comment leur prise en charge est envisagée dans notre système de santé.

1.1.1 *Du développement pré-clinique à l'Autorisation de Mise sur le Marché du médicament (AMM).*

Avant leur commercialisation, les médicaments doivent satisfaire à des exigences d'efficacité et de sécurité. Chaque nouvelle molécule doit répondre à des critères précis, à chaque étape de son développement, avant de faire obligatoirement l'objet d'une AMM (2).

Le temps nécessaire aux étapes de développement du produit, à la fixation du prix et à l'évaluation de sa prise en charge peut retarder la mise sur le marché du médicament. Lorsqu'il s'agit de molécules innovantes, ce retard s'avère être une perte de chance pour les patients ne bénéficiant pas d'alternatives thérapeutiques, notamment en oncologie. Il a donc été nécessaire, afin de favoriser l'accès à l'innovation, de mettre la molécule à disposition des patients pendant son développement clinique (3). En France, les principales voies d'accès aux thérapeutiques innovantes avant l'obtention de l'AMM sont la participation aux essais cliniques et l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). **(Figure 1)**

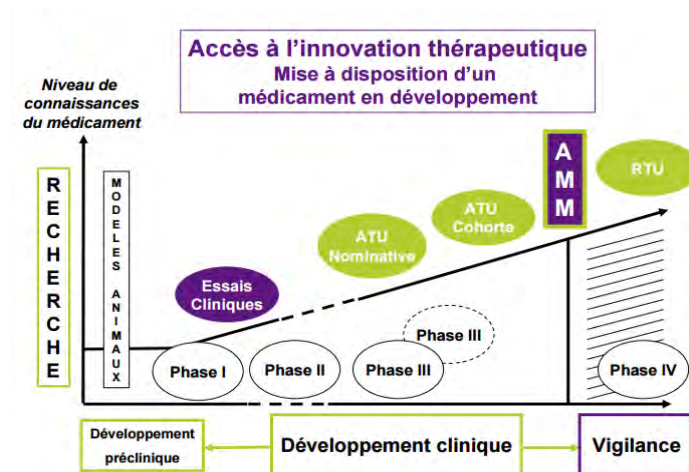


Figure 1 : parcours du médicament de sa conception à sa commercialisation (4)

1.1.2 La participation aux essais cliniques

La loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 dite loi Huriet (5), relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales permet aux patients d'accéder aux nouvelles molécules dans un cadre réglementaire strict sur le plan de la bioéthique et de la sécurité des soins. La participation aux essais cliniques est en effet un des moyens d'accès aux thérapeutiques innovantes, précocement avant la mise à disposition du médicament.

Cependant, il existe des limites qui sont le fruit d'inégalités entre les patients. D'une part, il a été évoqué en 2013, lors d'un sondage initié par l'Institut français d'opinion public, une inégalité liée à une mauvaise information des patients, entraînant soit une absence de proposition d'inclusion, soit un refus de participation de la part du patient ou de ses proches (6). D'autre part, le patient doit respecter un certain nombre de critères d'inclusion basés sur des caractéristiques physiologiques et médicales, et en cas de non-respect de ces critères, il ne pourra pas bénéficier de la molécule.

1.1.3 L'Autorisation Temporaire d'Utilisation

Selon l'article L5121-12 du code de la santé publique, les médicaments n'ayant pas encore d'AMM et « *destinés à traiter des maladies graves ou rares* », peuvent être utilisés à titre exceptionnel, « *en l'absence de traitement approprié, lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée* » (7). Ils sont alors soumis à un dispositif d'accès précoce au médicament, exclusivement français et disponible depuis 1994, appelé autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Une ATU ne peut être octroyée que si « *l'efficacité et la sécurité de ces médicaments sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques* », et le patient ne doit pas être éligible à une recherche biomédicale (7).

Il existe deux types d'ATU :

- L'ATU nominative est accordée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) à la demande du prescripteur, pour une durée limitée, éventuellement renouvelable et pour un patient désigné. Le médecin prescripteur en fait la demande via le formulaire Cerfa n° 10058 01, recueillant l'ensemble des données relatives au patient nécessaires à l'analyse du dossier (traitements antérieurs, absence d'alternative thérapeutique, données d'efficacité et de sécurité d'emploi). L'attribution de l'ATU est ensuite effectuée si l'ensemble du dossier respecte les conditions d'octroi (efficacité de la molécule et bénéfice clinique apporté au patient, absence d'alternative thérapeutique) (8).
- L'ATU de cohorte est accordée par l'ANSM à la demande du laboratoire qui s'engage alors à procéder à la demande d'AMM, pour un groupe de patients répondant aux critères de l'ATU, et pour une durée d'un an renouvelable. Dans ce cas, l'utilisation du médicament doit respecter une ou des indications thérapeutiques précisées dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information (PUT) validé par l'ANSM. Ce dernier détaille les modalités de suivi des patients, le recueil de données portant sur l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation et les caractéristiques de la population bénéficiant du médicament autorisé (9).

La procédure d'ATU concerne soit des médicaments dont l'AMM est disponible dans d'autres pays, soit des médicaments en cours de développement ou en attente d'AMM.

1.1.4 *L'AMM et le post AMM*

L'évaluation de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité de la molécule issue des essais cliniques, ainsi que les données relatives à la pharmacologie du médicament permettent de constituer une partie du dossier d'AMM qui va être déposé pour analyse par les autorités compétentes.

Il existe quatre procédures d'AMM :

- Une procédure d'AMM nationale. Dans ce cas, l'évaluation est réalisée par l'ANSM
- Trois procédures d'AMM européennes :
 - La procédure centralisée fait intervenir l'European Medicines Agency (EMA) et concerne les médicaments innovants, pour une mise sur le marché dans l'ensemble des états membre de l'Union Européenne.
 - La procédure de reconnaissance mutuelle consiste en la reconnaissance par plusieurs Etats Membres d'une première AMM octroyée par un autre Etat Membre.
 - La procédure décentralisée permet d'accorder l'AMM à plusieurs états membres choisis par le demandeur. (10)

Une fois l'AMM octroyée, la Haute Autorité de Santé (HAS) va procéder à l'évaluation médico-administrative et médico-économique du médicament, en vue de la prise en charge et de la fixation du prix du médicament.

En post-AMM, l'utilisation en condition réelle du médicament (essais de phase IV) permet d'avoir un recul plus important sur le profil de sécurité et d'efficacité du médicament. Ainsi, après commercialisation, le recueil des données de pharmacovigilance est indispensable pour connaître plus précisément les effets indésirables inhérents au médicament (10).

1.2 Le coût des médicaments innovants

1.2.1 *L'évaluation des produits de santé*

La HAS émet deux avis en vue du remboursement du médicament.

Le premier avis est de l'ordre médico-technique. Il concerne tous les médicaments. Il est exprimé par la Commission de la Transparence (CT) et détermine le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) du médicament, indication par indication. Le SMR détermine le degré de prise en charge par l'assurance maladie. Il est défini selon la gravité de la pathologie, l'efficacité du médicament, ses effets indésirables, sa place dans la stratégie thérapeutique, l'existence d'alternatives thérapeutiques, et son intérêt pour la santé publique. Il en existe plusieurs niveaux: SMR majeur, important, modéré, faible et insuffisant. Si le SMR rendu par la commission de la transparence est insuffisant, le médicament ne peut pas être inscrit sur la liste des médicaments remboursables. La réévaluation du SMR se fait tous les 5 ans, et prend en compte les études observationnelles. L'ASMR correspond à la valeur thérapeutique ajoutée par rapport aux médicaments de la même classe thérapeutique. Il sert à la fixation du prix du médicament. Il existe cinq niveaux d'ASMR, allant du progrès thérapeutique majeur (ASMR I) à l'absence d'amélioration (ASMR V). (1)

Le deuxième est un avis d'efficience basé sur une approche médico-économique. Il est formulé par la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) créée en 2008 et dont les missions ont été rendues obligatoires par la loi de financement de la sécurité sociale de 2012. Il rend l'analyse globale de l'intérêt de la nouvelle thérapeutique et par rapport aux thérapeutiques existantes, en comparant les moyens employés avec les résultats obtenus. Selon le décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la HAS, cette évaluation est requise pour les médicaments innovants, dont *« la confirmation d'une amélioration du service médical rendu ou du service attendu, majeure, importante ou modérée, (...), est sollicitée par l'entreprise »* et onéreux, *« susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie »* (11).

1.2.2 *La fixation du prix du médicament*

A la différence des médicaments non remboursés, dont le prix est toujours libre, les médicaments innovants (donc onéreux) ont un prix fixé de manière conventionnelle. Alors que dans certains pays européens tels que l'Allemagne ou les Pays bas, le prix des médicaments innovants est soit fixé librement, soit régulé par un prix maximal (12), en France, il est déterminé à partir de son apport thérapeutique. Sur le plan juridique, la directive 89/105/CEE du conseil du 21 décembre 1988, dite directive « transparence » donne un cadre à la fixation du prix du médicament. Elle permet « *qu'une décision relative au prix applicable au médicament en question soit adoptée [par les autorités compétentes de l'état membre] et communiquée au demandeur dans un délai de quatre-vingt-dix jours suivant la réception d'une demande*. En cas de refus du « *prix proposé par le demandeur, la décision comporte un exposé des motifs fondé sur des critères objectifs et vérifiables* » (13). C'est, en France, le Comité d'Evaluation des Produits de Santé (CEPS) qui, après considération des avis formulés par la HAS sur l'apport thérapeutique du médicament, fixe le prix du médicament. Selon l'article L 162-16-4 du code de la sécurité sociale, « *la fixation de ce prix tient compte principalement de l'amélioration du service médical rendu apportée par le médicament, le cas échéant des résultats de l'évaluation médico-économique, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament* » (14). Ce système a cependant des limites concernant la maîtrise des dépenses de santé dans le cas où l'ASMR est élevé (en général de niveau 1 à 3, parfois 4), puisque dans ce cas, la référence de prix choisie pour la négociation sera celle proposée par le laboratoire, qui s'aligne en général au prix libre fixé dans les autres pays européens (12).

1.2.3 *La prise en charge des médicaments en secteur hospitalier*

Introduit par la réforme hospitalière de 2007, le mode de financement actuel des établissements de santé repose sur la tarification à l'activité (T2A). Chaque patient est intégré à un Groupe Homogène de Malade (GHM) grâce au Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). A chaque GHM correspond un volet tarifaire appelé Groupe Homogène de Séjour (GHS). C'est un forfait incluant l'ensemble des prestations

correspondantes aux activités médicales incluses dans le séjour d'hospitalisation correspondant. Il sert de base au remboursement de la plupart des médicaments. Il existe cependant des exceptions dont font partie les médicaments sous ATU et les médicaments onéreux.

1.2.3.1 Prise en charge des médicaments avec AMM

Pour être remboursés, les produits de santé utilisés en secteur hospitalier doivent répondre à certaines conditions.

D'une part, selon l'article L5123-2 du code de la santé publique : « *L'achat, la fourniture, la prise en charge et l'utilisation par les collectivités publiques des médicaments (...) sont limités (...) aux produits agréés dont la liste est établie par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Cette liste précise les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge des médicaments* » (15). Ils doivent donc être inscrits sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités. L'inscription se fait indication par indication, à partir du SMR (16), et par arrêté conjoint du ministre chargé de la santé et du ministre chargé de la sécurité sociale (17).

D'autre part, le remboursement est généralement fonction du GHS. Cependant, certains produits de santé innovants sont particulièrement onéreux et ne peuvent entrer dans le cadre du GHS. Ce sont les molécules dites « hors GHS », qui doivent être inscrites sur une « liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation », décrite par l'article L-162-22-7 du code de la sécurité sociale (18). L'inscription est décidée par le Ministre de la Santé, en fonction de critères statistiques, médicaux et économiques. Selon l'article L162-16-6 du code de la sécurité sociale (19). Le décret n°2016-249 du 24 mars 2016 a fixé les conditions d'inscription sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7, qui prennent en compte les conditions d'administration, le SMR et l'ASMR et le coût du traitement.(20)

Le remboursement de ces spécialités se fait sur la base de leur tarif de responsabilité. Celui-ci est « *fixé par convention entre l'entreprise et le Comité économique des produits de santé* » et tient compte « *principalement des prix de vente pratiqués pour cette spécialité, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés, des conditions prévisibles ou réelles d'utilisation de la spécialité pharmaceutique, de l'amélioration du service médical apportée par la spécialité [...]et, le cas échéant, des résultats de l'évaluation médico-économique* ».

1.2.3.2 Prise en charge des molécules sous ATU

Le coût d'un médicament administré à un patient hospitalisé et faisant l'objet d'une ATU est à la charge de l'établissement de santé dans lequel le patient est admis. Sa prise en charge ne peut entrer dans le cadre d'une tarification à l'activité, du fait de l'absence de rattachement à un GHS. Elle est donc prévue par l'article L162-22-13 du code de la sécurité social, relatif à la dotation nationale de financement des missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation des établissements de santé (MIGAC) (21). Cette dotation prévoit deux enveloppes budgétaires, l'une étant spécifique des Missions d'Enseignement, Recherche, Référence et Innovation (MERRI) dont font partie les ATU. L'enveloppe globale est définie chaque année en fonction de l'Objectif National des Dépense de l'Assurance Maladie (ONDAM), puis répartie au niveau régional, et enfin partagée entre les établissements de santé participant à ces missions. Elle comporte une part fixe destinée à compenser les charges liées à la réalisation de ces missions, une part modulable définie en fonction d'indicateurs de résultat ou de moyen qui sont des marqueurs de l'activité relative à ces missions, et une part variable définie à partir d'objectifs particuliers à atteindre (22).

1.2.3.3 Prise en charge des médicaments en post-ATU

A partir de la date d'octroi de l'AMM, l'industriel dispose d'un délai d'un mois pour demander l'agrément aux collectivités du produit de santé.

Pendant ces 30 jours, le financement MERRI au titre de l'ATU reste en vigueur. Si la demande a bien lieu, la prise en charge du médicament se fait toujours au titre de l'enveloppe MERRI, jusqu'à la date de publication au Journal officiel de l'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités, et pour une durée maximale de 7 mois après la date d'octroi de l'AMM. (*Figure 2*).

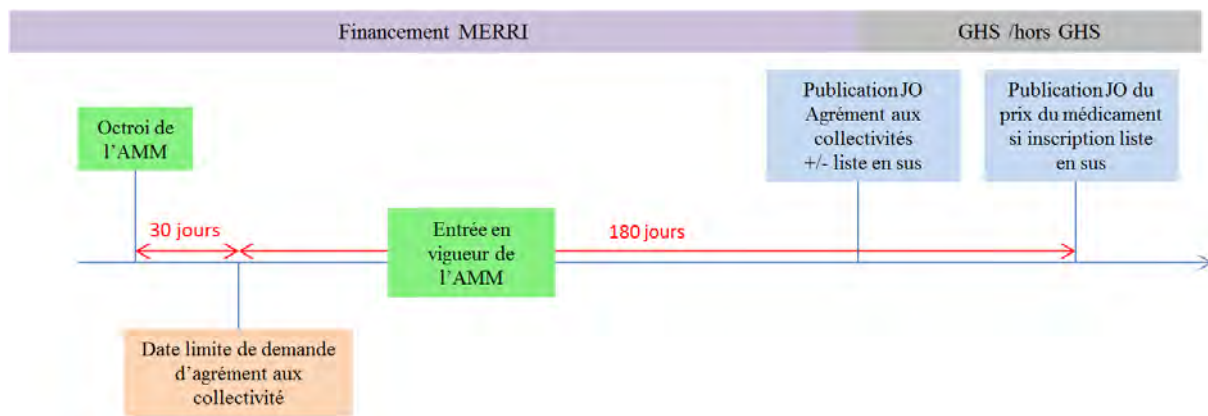


Figure 2 : Financement des produits de santé, d'après « Médicaments sous ATU - Système de santé et médico-social - Ministère des Affaires sociales et de la Santé » (23)

L'entrée en vigueur de l'AMM, correspondant à la date de fin de l'ATU, a lieu précocement, avant l'inscription du médicament sur les listes et avant même que le prix du médicament soit fixé (23). Le médicament dispose donc déjà d'une AMM, mais n'est pas encore soumis aux conditions de remboursement prévues pour les médicaments agréés aux collectivités ou ceux listés en sus du GHS. Alors que les thérapeutiques innovantes sont de plus en plus chères et de plus en plus fréquentes, il a été nécessaire d'encadrer les modalités opérationnelles de prise en charge de ces médicaments dont le statut est si particulier pendant cette période transitoire. Ainsi, en avril 2012, un dispositif expérimental a été mis en place afin de prendre en charge les spécialités qui avaient fait l'objet d'une ATU dès l'obtention de l'AMM, et ce jusqu'à leur inscription au remboursement au titre de leur AMM. La loi de Financement de la Sécurité Sociale de 2014 a instauré un dispositif pérenne suite à ce dispositif expérimental. L'article 48, précisé par la circulaire n° DGS/DSS/DGOS/PP2/1C/PF2/PF4/2014/144 (24) a permis de clarifier les différentes situations de prescription et leurs conditions de remboursement. Lors d'une initiation de traitement, les médicaments pris en charge sont ceux prescrits :

- Soit dans l'indication de l'ATU de cohorte, si celle-ci fait partie de l'indication de l'AMM où à celle d'une extension d'AMM en cours d'évaluation par les autorités compétentes.
- Soit dans l'indication de l'AMM qui n'aurait pas fait l'objet d'une ATU de cohorte, en cas d'absence ou de contre-indication aux alternatives thérapeutiques définies par la HAS, ou en cas d'échec thérapeutique.

- Si le médicament avait fait l'objet d'une ATU nominative, l'initiation de nouveaux traitements n'est pas autorisée, sauf à titre dérogatoire pour les spécialités dont l'AMM a été octroyée entre le 1^{er} janvier 2014 et le 1^{er} juillet 2014.

Concernant les poursuites de traitement, la prise en charge est généralement admise sauf si l'indication a fait l'objet d'une évaluation défavorable, au moment de l'octroi de l'AMM (25).

1.3 La maîtrise des dépenses pharmaceutiques

Dans un rapport de l'Institut National de lutte contre le Cancer (INCa) (26), les dépenses relatives aux anticancéreux hors GHS s'élèveraient à 1,597 milliard d'euros en 2014, et représenteraient plus de 20% des dépenses relatives à la prise en charge générale des cancers. Le document rapporte aussi qu'en 2014, elles représenteraient près de 50,5% du coût total des molécules hors GHS prescrite pour le traitement de toutes pathologies confondues. A Toulouse, à l'échelle du CHU, le montant total des dépenses relatives aux médicaments hors GHS s'élevait à 55 millions d'euros en 2015 et 27% de ce montant représentait des molécules anti-cancéreuses. A cela s'ajoute 14, 2 millions d'euros de dépenses en médicaments hors GHS à l'IUCT-O, représentés quasi exclusivement par les médicaments anti-cancéreux (27).

Concernant l'ensemble des molécules onéreuses, il est indispensable d'encadrer les conditions de prescriptions et de remboursement afin d'éviter de paralyser notre système actuel de financement des dépenses de santé.

1.3.1 *Contributions des entreprises*

Une réforme de la constitution, prévue par le plan Juppé du 15 novembre 1995 et adoptée en 1996 a créé la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS). Cette loi, votée chaque année, fixe l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM) en fonction des prévisions de recettes. La LFSS pour 1999 a instauré une clause permanente de sauvegarde permettant de réguler les dépenses de santé par une responsabilisation des entreprises du médicament. Selon l'article 138-10 du code de la santé publique (28), le « taux k », devenu par la suite le « taux l » correspondant au taux de progression de l'ONDAM est fixé chaque année. Si les laboratoires pharmaceutiques réalisent un chiffre d'affaire global hors taxes, en France, au titre des spécialités rétrocédables et facturés en sus des GHS, qui augmente plus rapidement que le « taux l », une contribution financière consistant à un versement à l'assurance maladie

leur est dû. Selon l'article 162-17-4 du code de la santé publique (29), les entreprises peuvent être exonérées du paiement de cette contribution si elles concluent une convention avec le CEPS, dont le cadre est fixé par un accord entre le CEPS et les syndicats. Dans ce cas, elles s'engagent à verser annuellement à l'Union de recouvrement des cotisations de sécurités sociales et d'allocation familiale (URSSAF) une remise quantitative de fin d'année. La somme des remises de fin d'années est inférieure à la somme des contributions que les entreprises auraient dû verser sans la convention.

1.3.2 *Le contrat de bon usage*

Les établissements de santé concluent avec l'Agence Régionale de Santé (ARS) un programme d'action appelé « contrat de bon usage », pour une durée de 3 à 5 ans, dont les objectifs sont multiples. Parmi eux, le bon usage des médicaments hors-GHS permet de limiter l'augmentation des prescriptions des molécules onéreuses en restreignant leur utilisation à leurs indications. Le respect des engagements relatifs à la prescription, la dispensation et l'administration des médicaments hors GHS conditionne leur taux de remboursement. En effet, selon l'article L162-22-7 du code de la sécurité sociale, *« bénéficient d'un remboursement intégral de la part prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie les établissements qui ont adhéré au contrat de bon usage [...] ». Les établissements qui n'ont pas adhéré au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations bénéficient d'un remboursement à hauteur de 70 % de la part prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie »*. En particulier, le décret n° 2008-1121 du 31 août 2008 relatif aux « contrats de bon usage des médicaments et des produits et prestations » (30) précise que les spécialités pharmaceutiques hors GHS doivent être prescrites conformément aux indications regroupées dans le Référentiel de Bon Usage (RBU), correspondantes à celles de l'AMM ou à celles des « Protocoles Thérapeutiques Temporaires (PTT) » définis par la HAS, l'ANSM ou l'INCa. Dans certains cas particuliers, la prescription hors-AMM peut être nécessaire. La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (31) a permis de limiter les conditions de prescriptions hors AMM aux cas où il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée, et uniquement si une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) prévues par l'article 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (32) a été élaborée par l'ANSM ou si le prescripteur le juge indispensable au regard des données acquises de la

science. La RTU est prévue s'il existe un besoin thérapeutique, et si le rapport bénéfice/risque est favorable. Dans le cas contraire, la situation rencontrée est dite « non acceptable » et aucune prescription ne doit alors être envisagée. Les situations hors AMM ou hors PTT, et non listée comme « situation non acceptable » doivent être justifiées dans le dossier patient (33).

Depuis le 22 décembre 2014, une autre mesure concernant spécifiquement les prescriptions en cancérologie a pour principe de minorer les tarifs du GHS en cas de prescription hors-AMM de certaines molécules hors-GHS (18). Un forfait, fixé à 40 euros depuis le 12 février 2015 (34) est alors à la charge de l'établissement à chaque prescription hors-AMM des molécules concernées. D'après l'article L 162-22-7 du code de la sécurité sociale, sont concernées les *« prestations d'hospitalisation pour lesquelles la fréquence de prescription des spécialités pharmaceutiques [...] est au moins égale à 25 % de l'activité afférente à ces prestations et lorsque ces spécialités pharmaceutiques représentent au moins 15 % des dépenses totales afférentes aux spécialités inscrites sur cette même liste »* (20).

Au vue de ces exigences, les professionnels de santé ont dû s'organiser et suivre quotidiennement la prescription, la délivrance et l'administration des molécules facturées en sus du GHS dans leurs établissements.

2. L'immunothérapie dans la prise en charge du mélanome et du cancer bronchique non à petites cellules

2.1 Mécanisme d'action des anti-Cytotoxic-T-lymphocyte-Antigen 4 (CTLA-4) et des anti-Programmed-cell-Death-1 (PD-1)

Trois grandes étapes peuvent expliquer le lien entre l'immunité et la prolifération des cellules cancéreuses : l'élimination (le système immunitaire doit éliminer toute cellule défectueuse), l'équilibre (si l'élimination n'est pas totale, la cellule entre en état de dormance) et l'échappement (la cellule continue à se multiplier) (35). L'immunothérapie consiste à augmenter l'élimination pour lutter contre la prolifération des cellules cancéreuses.

Lors de la reconnaissance antigénique, le lymphocyte T reconnaît l'antigène tumoral présenté à la surface des cellules présentatrices de l'antigène (CPA) grâce à son récepteur RcT. La liaison du RcT avec le Complexe Majeur d'Histocompatibilité et l'antigène ne suffit pas à elle seule pour entraîner une activation lymphocytaire : elle doit être accompagnée au moins d'un autre signal, appelé signal de co-stimulation, indépendant de l'antigène. Il s'agit par exemple de la molécule CD28, présente à la surface du lymphocyte, qui se lie aux molécules CD80 (B7-1) et CD86 (B7-2) de la surface des CPA. La liaison entraîne l'activation des lymphocytes T et la production d'interleukine 2.

Cette activation doit être contrôlée et régulée en permanence pour éviter une hyperactivité du système immunitaire. Il existe donc des points de contrôle et des signaux d'inhibition de l'activation lymphocytaire. L'une des raisons de l'échappement au système immunitaire est l'exploitation par les cellules tumorales de ces points de contrôles.

Les deux points de contrôles les mieux étudiés à ce jour sont le récepteur CTLA-4 et le récepteur PD-1.

2.1.1 Premier point de contrôle : le récepteur CTLA-4

CTLA-4, tout comme CD28, est une molécule présente à la surface des lymphocytes T. Elle se lie compétitivement aux molécules CD80 (B7-1) ou CD86 (B7-2) de la surface des CPA, et son action est inhibitrice de l'activation lymphocytaire. CTLA-4 s'exprime environ 48h après la reconnaissance antigénique. On la retrouve donc uniquement sur les lymphocytes T CD4 ou CD8 activés. (36) La molécule CD28 réagit plus précocement, mais avec moins d'affinité que CTLA-4 pour les molécules CD80 (B7-1) et CD86 (B7-2). Cela donne un avantage pour CTLA-4 dans la compétition. La réponse est alors plus durable. (37)

L'ipilimumab est une immunoglobuline d'origine humaine, qui se fixe spécifiquement sur la molécule CTLA-4. Le blocage de son action inhibitrice entraîne une augmentation de l'activation lymphocytaire, donc une augmentation de l'immunité. (**Figure 3**)

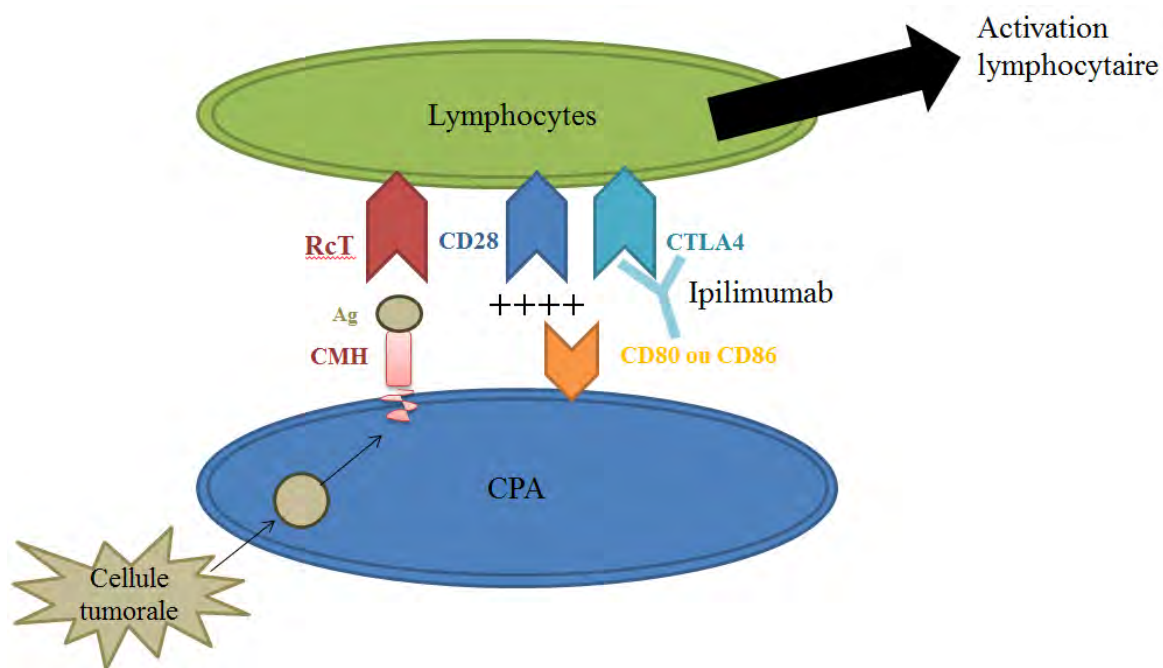


Figure 3 : mécanisme d'action de l'ipilimumab

2.1.2 Deuxième point de contrôle : le récepteur PD-1

Les glycoprotéines transmembranaires PDL-1 (B7-H1) et PDL-2 (B7-DC) appartiennent à la famille des molécules B7. Ce sont des molécules présentes à la surface des cellules cancéreuses. (38) Le récepteur transmembranaire PD-1 appartient à la famille des CD28. Il est présent à la surface des cellules T. La liaison du récepteur PD-1 avec les ligands PDL-1 et PDL-2 entraîne une inhibition de la prolifération des cellules T et de la sécrétion de cytokines. PDL-1 se lie avec 2 à 6 fois moins d'affinité à PD-1 par rapport à PDL-2, mais PDL-2 est moins exprimé, ce qui procure un avantage à PDL-1. (39)

Le nivolumab et le pembrolizumab sont des anticorps monoclonaux qui se lient au récepteur PD-1 et bloquent son interaction avec PDL-1 et PDL-2. Ce blocage empêche la régulation négative de l'activation lymphocytaire et augmente donc l'activité immunitaire. (**Figure 4**)

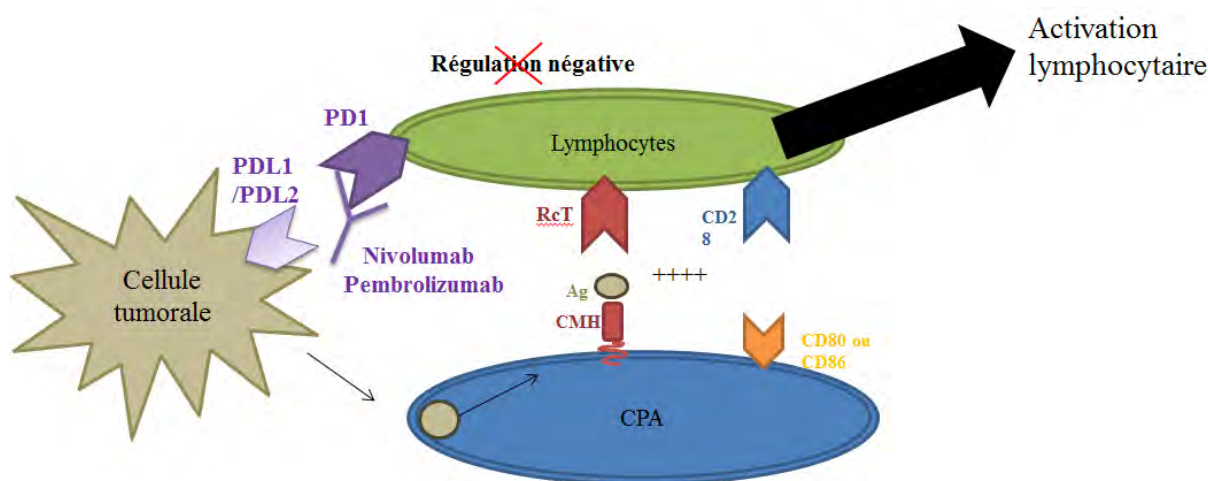


Figure 4 : mécanisme d'action des anti-PD1

2.2 Evolution des stratégies thérapeutiques du mélanome et du cancer bronchique non à petites cellules.

2.2.1 Prise en charge du mélanome métastatique

Depuis plus de cinquante ans, la prise en charge du mélanome de stade avancé n'a cessé d'évoluer. Avant 2009, les thérapeutiques disponibles étaient restreintes. Mais depuis, de nouvelles molécules ont obtenu l'AMM et ont permis de révolutionner la prise en charge (40).

Dans les années soixante-dix, le traitement de première ligne du mélanome métastatique repose sur la dacarbazine en monothérapie, administré à la dose de 1000 mg/m² toutes les trois semaines. Cet agent alkylant forme des adduits sur l'ADN, et inhibe la prolifération cellulaire en bloquant la progression de la fourche de réplication de l'ADN (41). Son efficacité est relativement limitée, puisqu'elle se traduit par une médiane de survie globale de 6,2 mois et un taux de survie global à un an de 25,5% (40).

En 1989, la fotemustine, un agent alkylant qui, du fait de sa plus grande liposolubilité, traverse la barrière hémato-encéphalique, reçoit l'AMM dans le mélanome malin disséminé et pour le traitement des tumeurs cérébrales malignes primitives. Cette molécule apporte alors une alternative thérapeutique en cas de présence de métastases cérébrales. La posologie habituelle est de 100 mg/m², et le schéma comprend une phase d'attaque nécessitant des administrations rapprochées, puis une phase d'entretien rythmée toutes les trois semaines.

Dix ans plus tard, l'utilisation hors AMM du temozolomide en monothérapie a permis de proposer une administration per os pour le traitement du mélanome métastatique. Cette molécule est dégradée en mitozolomide, métabolite actif de la dacarbazine. Cependant, il n'a pas été prouvé de supériorité en matière d'efficacité pour le temozolomide comparé à la dacarbazine (41).

Dans les années 1990, le rôle de l'immunité dans la lutte anticancéreuse est déjà largement pressenti. Plusieurs études ont prouvé que les cytokines étaient capables de contrôler la multiplication des cellules cancéreuses (42). D'une part, l'injection d'interleukine 2 (IL-2) induit une prolifération cellulaire et favorise la survie des lymphocytes B, T et Natural Killer (NK). D'autres parts, l'administration d'interféron alpha 2a stimule les cellules NK et les macrophages pour augmenter la reconnaissance et la dégradation des cellules tumorales par le système immunitaire. Alors que le Proleukin® (IL-2) n'a jamais eu d'indication dans le

traitement du mélanome en France, une AMM est octroyée en 1998 aux USA. En Europe, c'est l'Introna® (Interferon alpha 2a) qui est commercialisé pour le traitement adjuvant du mélanome avancé, dès 1999 (41). Cette molécule a encore actuellement une AMM dans l'indication du mélanome, en « *traitement adjuvant chez des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie, mais considérés comme à haut risque de rechute systémique* » (43). La limite principale d'utilisation des cytokines est leurs nombreux effets indésirables, qui peuvent en outre s'avérer sévères.

Plus récemment, les progrès réalisés en oncologie ont permis de développer de nouvelles thérapeutiques plus performantes. La découverte des points de contrôles de l'immunité (ligand CTLA-4 et récepteur PD-1) et des mutations sur la voie des Mitogen-activated protein (MAP) Kinases a défini de nouveaux arbres décisionnels. Tout mélanome cutané métastatique doit alors bénéficier d'un génotypage afin d'orienter la prise en charge. Depuis l'identification de la mutation V600 située sur le gène codant pour la protéine B-Rapidly accelerated fibrosarcoma (B-RAF), il existe une nouvelle classe de molécule anti-cancéreuses : les inhibiteurs de protéine kinase B-RAF (40). Les molécules correspondantes commercialisées à ce jour sont le vemurafenib et le dabrafenib. Il s'agit de la première ligne privilégiée pour le traitement du mélanome métastatique chez les patients porteurs de la mutation B-RAF. Dans la même voie de signalisation, en aval de B-RAF, une autre cible appelée Mitogen/Extracellular signal-regulated Kinase (MEK) a permis de développer une molécule supplémentaire, le tramétinib, qui a reçu l'AMM le 25 août 2015 en association avec le dabrafénib.

En l'absence de la mutation, la première ligne utilisée dorénavant est l'immunothérapie. Entre 2011 et 2015, la molécule de choix était l'ipilimumab. Depuis 2015, l'arrivée des anti-PD1 sur le marché (nivolumab, pembrolizumab) a révolutionné la pratique courante, faisant de ces molécules les premières utilisées dans l'indication du mélanome métastatique non muté B-RAF, et la deuxième ligne privilégiée en cas de présence de la mutation. (**Figure 5**)

Les données relatives au développement clinique de ces molécules, comprenant les résultats des études cliniques, sont détaillées dans la partie 2.3.1.

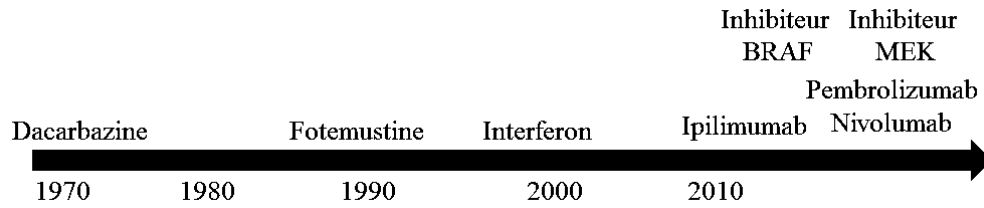


Figure 5 : évolution des stratégies thérapeutiques du mélanome

2.2.2 *Prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules de stade IIIb ou IV (métastatique)*

Contrairement à la prise en charge du mélanome, les stratégies thérapeutiques proposées dans le cancer du poumon métastatique sont plus compliquées et englobent un certain nombre de molécules appartenant à diverses classes.

2.2.2.1 Première ligne de traitement

Les molécules les plus anciennes, de chimiothérapie classique, sont utilisées depuis les années 1990 pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules. La molécule la plus prescrite encore actuellement en première intention est le cisplatine. Son mécanisme d'action s'apparente à celui des agents alkylants. Elle est utilisée à la posologie de 75 à 100 mg/m² toutes les trois semaines (44), en association à une seconde molécule, classiquement le docétaxel, la gemcitabine ou la vinorelbine. La durée optimale du traitement se situe entre 4 et 6 cycles de chimiothérapie (45).

Depuis 2009, l'association peut se faire avec le pemetrexed pour les tumeurs dont l'histologie est de type non épidermoïde. Il s'agit d'un analogue de l'acide folique doté d'une puissante activité inhibitrice à l'égard de la thymidilate-synthétase. Un traitement anti-angiogénique par bevacizumab peut aussi être associé à la chimiothérapie dans le type histologique non épidermoïde. Le schéma thérapeutique contient dans ces deux cas 6 cycles de bithérapie suivis d'un traitement d'entretien par pemetrexed ou bevacizumab seul (46), (47)

Depuis l'identification de nouvelles cibles à l'intérieur des voies de signalisation cellulaire, en particulier le récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 1 (Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), également connu comme HER1), le bilan de première intention repose sur le génotypage. Dans le domaine intracellulaire du récepteur EGFR, des

mutations peuvent affecter la région tyrosine kinase. En particulier, les mutations les plus fréquemment retrouvées sont la délétion de l'exon 19 (dans 45% des cas), ou bien une substitution dans l'exon 21 (dans 40% des cas) (48). Ces mutations augmentent l'activité kinase de l'EGFR. Si elles sont présentes, le traitement de première intention est une molécule de la famille des inhibiteurs de la tyrosine kinase de ce récepteur (geféinitib, erlotinib, afatinib).

2.2.2.2 Traitement de deuxième ligne

Après échec d'une chimiothérapie de première ligne, une monothérapie par chimiothérapie de troisième génération peut être indiquée : le docétaxel ou le pemetrexed (en cas de tumeur non épidermoïde). Plus récemment, plusieurs essais cliniques ont pu prouver la supériorité du nivolumab par rapport au docétaxel dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules. Il est alors utilisé depuis l'été 2015, en deuxième ligne des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques, de type histologique épidermoïde et non épidermoïde. Les résultats relatifs à ces études sont détaillés dans la partie 2.3.2.

2.3 Les nouvelles molécules d'immuno-oncologie

2.3.1 *L'immunothérapie en oncodermatologie*

2.3.1.1 L'ipilimumab (Yervoy®)

Parmi l'ensemble des études cliniques, les principales ont été menées entre 2002 et 2008. Toutes concernaient des patients atteints de mélanome avancé, soit en première ligne (49), soit préalablement traités (50), (51), (52) ou les deux (53). Les différents bras de traitement consistaient soit en 4 administrations d'ipilimumab en monothérapie et à différentes posologies allant de 0,3 mg/kg à 10 mg/kg (50), (52), (51), soit en l'association de la molécule à la dacarbazine (49) ou à un traitement prophylactique par budésonide (53).

L'ensemble de ces essais a montré une efficacité objective de l'ipilimumab. (*Voir annexe 1*).

Une étude de phase III, randomisée, MDX010-20 (54) a comparé l'ipilimumab à la molécule gp100, vaccin peptidique non commercialisé. Elle montre une différence significative en termes de survie globale entre les deux molécules avec un gain de survie médian de 3,68 mois pour les patients traités par ipilimumab (HR 0,66 [0,51 ; 0,87], $p = 0,0026$). Une limite majeure de l'étude est le choix du comparateur, le gp100, une molécule non commercialisée et dont l'activité serait proche de celle d'un placebo. Une autre étude de phase III, CA 184-024 (55) a comparé l'ipilimumab utilisé en association à la dacarbazine, versus dacarbazine seule. Celle-ci retrouve aussi une différence significative en faveur de l'association en termes de survie globale (11,2 mois (IC 95% [9,4-13,6]) contre 9,1 mois (IC 95% [7,8-10,5]), HR = 0,72 (IC 95% [0,59-0,87]) ; $p < 0,001$).

La première ATU nominative pour l'ipilimumab a été octroyée le 9 octobre 2007.

La molécule a reçu son AMM le 13 juillet 2011. Elle a ensuite été commercialisée sous le nom de Yervoy®, à la posologie de 3mg/kg toutes les 3 semaines pendant 4 cures, en deuxième ligne ou plus du mélanome avancé. Le 14 décembre 2011, l'avis de la commission de transparence lui accorde un SMR important, et une ASMR IV (mineure).

Yervoy® a ensuite été inscrit sur la liste des médicaments remboursés en sus des prestations d'hospitalisation et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités, avec la condition suivante : « *l'initiation du traitement est subordonnée aux résultats d'un test garantissant que la tumeur ne présente pas de mutation du gène B-RAF* » (56).

Le 19 novembre 2014, une extension d'indication autorisait son utilisation en première ligne du mélanome avancé, avec pour cette indication, un SMR modéré et une ASMR V (pas d'amélioration).

Deux études observationnelles ont été menées après commercialisation de la molécule aux Etats-Unis et en Europe. D'après la première, CA 184-332 (57), la survie globale des patients traités en première ligne par l'ipilimumab à la posologie de 3mg/kg pendant 4 cures est de 11,5 mois (IC 95% [8,9 – 16,6]) et la survie globale à un an est de 46,7% (IC 95% [38,1 – 54,9%]). La deuxième étude, CA 184-338 rapporte, au moment de l'analyse intermédiaire, une médiane de survie de 15,5 mois (IC 95% [13,2-19,1]) et un taux de survie globale observé à 1 an de 60,8% (IC 95% = [52,8-67,9]) (58).

2.3.1.1 Le nivolumab (Opdivo®)

Plusieurs essais de phase I menés entre 2006 et 2012 ont pu comparer l'utilisation de doses croissantes de nivolumab dans le traitement de différentes tumeurs solides de stade avancé. L'ensemble des résultats a conclu à une activité antitumorale associée à un profil de tolérance acceptable de la molécule. (59), (60), (61).

Plus précisément, dans l'indication du mélanome avancé, la médiane de survie globale était de 16,8 mois (IC 95% [12,5-31,6]) à toutes doses confondues et de 20,3 mois (IC 95% [8,2-NA]) à 3mg/kg. Le taux de survie globale à un an était de 62% et le taux de réponse globale était de 30,8 % (IC 95% [22,3-40,5]). (62)

Plusieurs essais de phase III ont comparé le nivolumab à la dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines, à une chimiothérapie de référence dans le traitement du mélanome avancé. Les résultats concluent en une supériorité significative du nivolumab en termes de survie globale, de survie sans progression, et de taux de réponse globale (63), (64). (*Voir annexe 3*).

Le profil de sécurité du nivolumab est en général plus favorable que celui des molécules de chimiothérapies, avec une fréquence de toxicité moindre, observée dans les différentes études de phase III, mais avec un nombre d'effets indésirables de type immunologique (diarrhées, pneumopathies, rash...) plus important. (*Voir annexe 4*)

Le nivolumab a été mis à disposition sous la forme d'une ATU nominative en septembre 2014, puis d'une ATU de cohorte en décembre 2014, pour le « *Traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable (stade III) ou métastatique (stade IV)* » ;

- En première ligne en cas d'absence de mutation B-RAFV600 et de contre indication à l'ipilimumab
- En deuxième ligne après un inhibiteur B-RAF si la mutation est présente , ou après échec de l'ipilimumab.

Les patients devaient avoir un indice de performance ECOG de 0 ou 1, et des fonctions d'organes adéquates. L'espérance de vie des patients devaient être supérieure à 3 mois.

Le CHMP a rendu un avis favorable 23/04/2015 pour le traitement du mélanome avancé en monothérapie (65)

Le 19 juin 2015, le nivolumab a reçu l'AMM dans l'indication « *Traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique)* »

Le 9 septembre 2015, la décision n° 2015.0198/DC/SEESP du collège de la HAS (66) a constaté l'impact significatif du nivolumab sur les dépenses de l'assurance maladie. Il a donc été décidé qu'une évaluation médico-économique du produit serait réalisée.

Le 13 janvier 2016, la commission de la transparence a accordé à la molécule un SMR important et une ASMR modérée (III) pour la prise en charge du mélanome avancé (67).

Le 3 février 2016, la commission de la transparence de la HAS a rendu un avis d'efficience pour l'extension d'indication, en lui accordant un SMR de type important et une ASMR modérée (III). (68) (**Figure 6**)

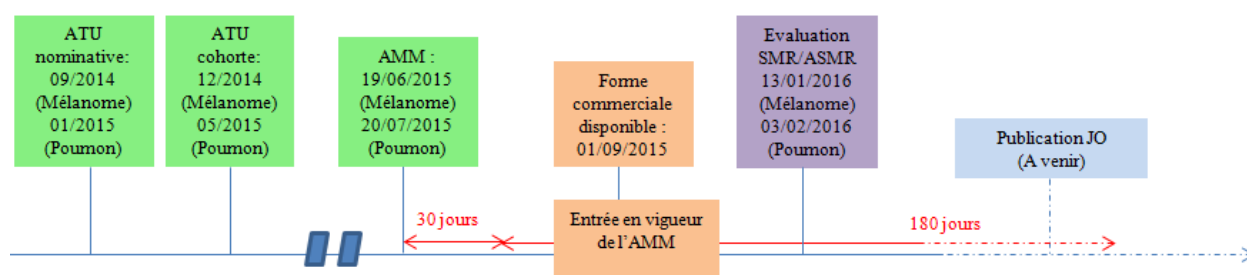


Figure 6 : circuit administratif du nivolumab, de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation à la publication au Journal Officiel

Le 1^{er} avril 2016, le CHMP recommandait l'extension d'indication pour le nivolumab « *en monothérapie ou en association avec ipilimumab dans le traitement du mélanome avancé (non opérable ou métastatique) chez l'adulte* » (69).

2.3.1.2 Le pembrolizumab (Keytruda[®])

Une large étude de phase 1 randomisée (Keynote 001) a inclu 655 patients atteints de mélanome avancé. Une première analyse a été publiée en 2013, sur 135 patients (70). Une deuxième analyse incluant 276 patients a ensuite été publiée en 2014. (38). Les résultats sur l'ensemble des patients ont été publiés au congrès « American Society of Clinical Oncology (ASCO) » de 2015. Ils exprimaient un taux de réponse global de 34%, une médiane de survie sans progression (SSP) de 5,2 mois, un taux de SSP à 6 mois de 44%, un taux de survie global à un an de 67% (71), et une similarité en termes d'efficacité et de toxicité pour les différentes doses de pembrolizumab administrées (***Voir annexe 5***).

Une étude de phase II randomisée (KEYNOTE 002) a ensuite été menée entre novembre 2012 et novembre 2013 chez des patients atteints de mélanome avancé et réfractaires à l'ipilimumab. Elle comparait l'administration de pembrolizumab toutes les trois semaines à la dose de 2mg/kg à celle de 10mg/kg d'une part et à un traitement de chimiothérapie d'autre part. Cette étude a montré une supériorité du pembrolizumab en termes de survie sans progression, et en termes de taux de réponse global. (***Voir annexe 5***). Le nombre d'effets indésirables était plus important dans le bras chimiothérapie par rapport aux bras pembrolizumab (72) (***Voir annexe 6***).

Enfin, un essai de phase III randomisé (KEYNOTE 006) a permis de comparer, chez des patients atteints de mélanome avancé et n'ayant reçu qu'une ligne maximum de traitement avant l'inclusion, le pembrolizumab administré toutes les 2 ou 3 semaines à la dose de 10mg/kg à un traitement de référence par ipilimumab, 4 cycles à 3 mg/kg. On retrouve ici aussi une supériorité du pembrolizumab comparé à l'ipilimumab en termes de survie sans progression, de survie globale à un an et de taux de réponse global. (***Voir annexe 5***). Concernant les données de toxicité, le profil est plus rassurant pour le pembrolizumab en termes de toxicités de grades supérieurs ou égal à 3, contrairement aux toxicités tous grades, qui semblent être plus nombreuses en cas d'administration de pembrolizumab par rapport à l'ipilimumab (73).

L'ATU de cohorte pour le pembrolizumab a été octroyée le 19 août 2014, pour le « *traitement en monothérapie des patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'un mélanome non résecable (stade III) ou métastatique (stade IV)* » (74), en première ligne chez les patients ne présentant pas la mutation B-RAF, et en deuxième ligne en cas de mutation B-RAFV600 positive. Les patients devaient avoir un score ECOG de 0 à 1.

Le 21 mai 2015, un avis positif CHMP de l'EMA a été accordé pour un traitement en monothérapie dans du mélanome avancé.

Une demande d'AMM a ensuite été déposée le 5 juin 2014 auprès de l'EMA. La molécule a reçu l'AMM le 17 juillet 2015 dans l'indication suivante : « *En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique)* » (75)».

La forme commerciale est disponible depuis le 14 septembre 2015 la dénomination Keytruda® 50mg, date à laquelle l'ATU a pris fin.

Depuis, l'évaluation de la commission de la transparence de la HAS est en cours. **(Figure7)**

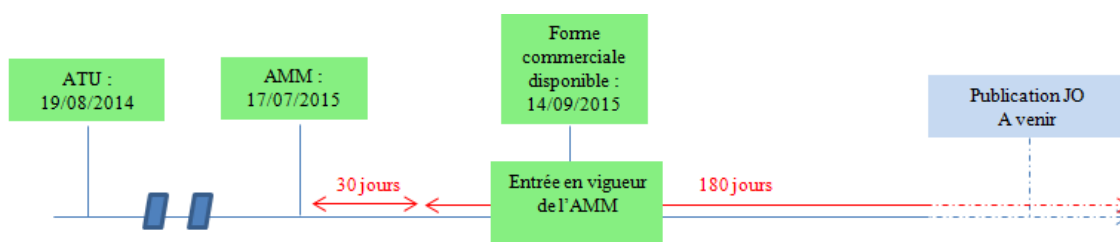


Figure 7 : Circuit administratif du pembrolizumab, de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation à la publication au Journal Officiel

2.3.2 *L'immunothérapie en oncologie thoracique*

2.3.2.1 Le nivolumab (Opdivo®)

Une étude de phase I a été menée chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) préalablement traités, dont l'histologie était de type épidermoïde (42% des patients) ou non (57% des patients). Le taux de réponse globale était de 17.1% (IC 95% [11,0-24,7]). La médiane de survie globale et le taux de survie globale à un an sous nivolumab était de 9,9 mois (IC 95% [7,8-12,4]) et de 42% (IC 95% [33-50]) respectivement pour toutes les doses confondues, et de 14,9 mois (IC 95%, [7,3-30,3]) et 56% (IC 95% [38 - 71]) à la dose de 3 mg/kg. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux types d'histologie en termes d'efficacité. (76)

Une étude de phase II par *Rizvi et al.* (CheckMate 063) qui portait sur des carcinomes de type épidermoïdes, a montré un taux de réponse global de 14,5% (IC 95% CI [8,7–22,2]), une médiane de survie globale de 8,2 mois (IC 95% [6,1–10,9]) et un taux de survie global à un an de 40,8% (IC 95% [31,6–49,7]) (77)

Deux essais de phase III ont comparé le nivolumab à la dose de 3mg/kg toutes les deux semaines, à une chimiothérapie de référence dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, en deuxième ligne de traitement. L'étude CheckMate 017 incluait des patients dont la pathologie était de type épidermoïde (78), et l'étude CheckMate 057 portait sur des pathologie de type non épidermoïde (79). Les résultats concluent dans les deux études à une supériorité significative du nivolumab en termes de survie globale, de survie sans progression, et de taux de réponse globale. (*Voir annexe 3*).

Dans l'ensemble des études, le profil de sécurité du nivolumab est plus favorable que celui des molécules de chimiothérapies. (*Voir annexe 4*)

L'utilisation du nivolumab pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules a été autorisé en janvier 2015 sous forme d'ATU nominative, puis à partir du 6 mai 2015 sous forme d'une ATU de cohorte.

L'indication mentionnée dans les ATU était : « *Traitement en monothérapie des patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de stade IIIb ou IV après échec d'au moins une ligne de traitement à base de sels de platine* » (80). Les patients

devaient avoir un indice de performance ECOG de 0 ou 1, et des fonctions d'organes adéquates. L'espérance de vie des patients devait être supérieure à 3 mois.

Le CHMP a rendu un avis favorable le 21/05/2015 pour le traitement du CBNPC de type épidermoïde et de stade avancé (IIIb ou IV), en deuxième intention uniquement (81).

Le 20 juillet 2015, le nivolumab a reçu l'AMM dans l'indication « *Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non-à-petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure* ».

Le 24 septembre 2015, un avis favorable pour extension d'indication a été donné par le CHMP de l'EMA pour le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules localement avancé ou métastatiques chez l'adulte, de type épidermoïde et non épidermoïde (82).

(Figure 7)

2.3.2.2 Le pembrolizumab (Keytruda®)

Concernant l'indication du cancer bronchique non à petites cellules, l'essai de phase III KEYNOTE 010 (83) démontre une efficacité plus importante du pembrolizumab par rapport au docetaxel en termes de survie globale, avec un hazard ratio de 0,71 (IC 95% [0,58–0,88]; $p=0,0008$) pour le pembrolizumab utilisé à la dose de 2 mg/kg et de 0,61 (IC 95% [0,49–0,75]; $p<0,0001$) pour le pembrolizumab à 10mg/kg. Le taux de réponse globale au pembrolizumab à 2mg/kg ou à 10 mg/kg comparé au docétaxel diffère aussi significativement ($p = 0,0005$ et $p = 0,0002$ respectivement).

3. Conclusion

Les résultats des études cliniques ont démontré la supériorité du nivolumab et du pembrolizumab par rapport aux molécules de référence dans le traitement du mélanome de stade avancé ou du CBNPC. Dès lors, face aux alternatives thérapeutiques restreintes, l'immunothérapie est devenue rapidement incontournable dans la prise en charge de ces pathologies.

Depuis les premières ATU, le nombre d'initiation de traitement est en augmentation permanente, alors même que certaines caractéristiques relatives aux molécules sont toujours en attente de réponses. Par exemple, à l'heure actuelle, aucun marqueur prédictif fiable de réponse aux médicaments n'a été identifié, que ce soit dans le traitement du mélanome ou du CBNPC (84). Dans une étude de 2015, *Carbognin et al.* ont montré une interaction significative entre l'expression du récepteur PD-L1 et le taux de réponse global. La population PD-L1 positive répondait mieux au pembrolizumab et au nivolumab de façon significative que la population PD-L1 négative. Cependant, les taux de réponse globale atteignaient tout de même 22,9% (IC 95% [19,4-26,3]) avec le nivolumab chez les patients dont la tumeur n'exprimait pas le récepteur PD-L1, contre 39,3% (IC 95% [34,1-44,4]) dans la population PD-L1 positive. Bien qu'on observe une différence significative, l'existence d'une réponse au sein de la population PD-L1 négative ne permet pas de considérer l'expression du PD-L1 comme un marqueur prédictif fiable de réponse.

En outre, il existe peu de données bibliographiques concernant les caractéristiques pharmacocinétiques qui conditionnent l'adaptation posologique de ces médicaments. Il réside donc une incertitude concernant les doses optimales à utiliser lors d'un traitement par nivolumab ou par pembrolizumab.

De ce fait, et face à la problématique de remboursement de ces nouvelles thérapeutiques onéreuses, il paraît nécessaire de suivre de près les patients qui bénéficient du traitement. Une organisation spécifique a dû être mise en place afin de garantir le bon usage des médicaments, de limiter leur utilisation hors AMM, et d'évaluer l'efficacité et la toxicité des molécules.

PARTIE II

INSTAURATION ET SUIVI DES PRESCRIPTIONS

D'ANTI -PD1 EN PRATIQUE COURANTE

1. Introduction

Les essais cliniques qui ont évalué le nivolumab et le pembrolizumab ont démontré l'efficacité de ces molécules dans de nombreux types de cancers (mélanome, CBNPC, carcinome rénal, cancers digestifs...). Le gain de vie remarquable constaté chez les patients traités par immunothérapie a provoqué la mise en place d'un accès rapide aux molécules pour les patients atteints de mélanome ou de CBNPC. L'utilisation de ces médicaments, jusqu'alors réservée aux patients inclus dans les essais cliniques, a été élargie aux patients qui bénéficiaient de l'ATU puis, petit à petit, à l'ensemble des patients répondants à l'indication. Depuis, la nouvelle population concernée présente des caractéristiques plus variables, qui étaient absentes chez les patients inclus dans les essais cliniques (OMS élevé, pathologies associées...). De plus, l'absence de marqueurs prédictifs de réponse au traitement ne permet pas à l'heure actuelle de définir une catégorie de patients répondeurs pour qui le traitement serait à privilégier.

Ces thérapies très prometteuses sont donc à présent proposées en pratique courante, à une population qui peut présenter des risques et chez qui les résultats d'efficacité et de toxicité sont encore mal connus. A cette problématique s'ajoute un prix élevé des molécules, dont le périmètre de remboursement est limité. La généralisation de l'utilisation de l'immunothérapie à l'ensemble de la population présente donc un risque considérable, économiquement et en termes de vigilance.

A l'échelle de l'établissement, afin de positionner le référencement des molécules, et de définir les critères d'accès au traitement, il a été nécessaire de recueillir les données permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance du nivolumab et du pembrolizumab utilisés en pratique courante. L'exploitation des données a pour objectif de définir clairement les indications et les critères à respecter pour l'utilisation des molécules et d'identifier un potentiel marqueur prédictif de réponse au traitement.

2. Introduction de l'immunothérapie à l'IUCT-O et au CHU de Toulouse.

2.1 Organisation de l'accès aux anti-PD1

L'innovation thérapeutique inhérente aux anti-PD1 a provoqué, dès leur autorisation d'utilisation, une demande forte, exprimée par une augmentation rapide du nombre de patients traités. Le nivolumab et le pembrolizumab prescrits sous ATU ont été dispensés dans un premier temps à titre gracieux, jusqu'à obtention de l'AMM en juin et juillet 2015, où leur utilisation est devenue payante. Depuis l'entrée en vigueur de l'AMM en septembre 2015, l'utilisation de ces molécules se fait sans accord de prix ni inscription sur les listes de remboursement. Le remboursement est donc soumis aux conditions imposées par le dispositif de l'article L162-16-5-2 du code de la santé publique prenant en compte la situation clinique (7). Le risque encouru depuis l'utilisation des formes commerciales est le non-remboursement des frais engagés en cas de prescription pour des indications n'entrant pas dans le périmètre de remboursement dérogatoire. La prudence est donc de mise concernant les instaurations de traitement.

En conséquence, la commercialisation de l'OPDIVO[®] (nivolumab) et du KEYTRUDA[®] (pembrolizumab) a nécessité la mise en place d'une organisation particulière au sein de l'IUCT-O et du CHU de Toulouse, afin de définir le positionnement des anti-PD1 dans la stratégie thérapeutique et d'encadrer les prescriptions et la délivrance.

Un groupe de travail, composé, entre autres, d'oncologues, de pharmaciens, et de membres du réseau de cancérologie de Midi-Pyrénées (Oncomip) a été créé pour mener une réflexion sur la mise en place d'outils adaptés pour le bon usage des molécules, et sur la limitation du risque financier lié au non remboursement des sommes engagées. A la pharmacie, les instaurations de traitement ont toutes été validées grâce à la mise en place d'un outil spécifique, et le suivi exhaustif des prescriptions a été réalisé à chaque validation pharmaceutique. L'analyse approfondie des données, présentée dans cette deuxième partie, a pour objectif d'évaluer la pratique courante. Les résultats permettront, si nécessaire, d'ajuster les critères et modalités de prescriptions, de rechercher le profil de patients répondeurs ou sensible à l'effet toxique et d'identifier un éventuel marqueur prédictif de réponse au traitement.

2.2 Estimation du besoin en inhibiteurs de checkpoint et du coût associé

Lors du passage des anti-PD1 de la forme gratuite à la forme payante, il a été nécessaire d'estimer le nombre de patients traités, et le coût associé au traitement. Fin août 2015, l'estimation de la consommation annuelle a été présentée au Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMeDiMS) de l'IUCT-O. Concernant le mélanome, le volume annuel de patients traités a été estimé à 100, pour le pembrolizumab et le nivolumab confondus. En oncologie thoracique, 150 instaurations annuelles de nivolumab ont été anticipées. L'estimation du cout annuel du traitement a été calculée sur la base d'un taux de survie sans progression de 50 % à 6 mois et de 40 % à 9 mois pour le mélanome d'une part, et de 50 % à 6 mois et de 25 % à 9 mois pour le CBNPC d'autre part. Le cout unitaire par flacon pris en compte était celui de l'ATU, soit 1425 euros pour le nivolumab et 1934 euros pour le pembrolizumab. Le nombre de flacons nécessaires a été estimé à partir du nombre de patients estimé, de l'échelonnage des instaurations de traitement, du nombre de cures cumulées, de la posologie moyenne par patient. Au total, le cout estimé sur une année était compris entre 3,1 et 5,8 millions d'euros pour le traitement du mélanome et entre 3,7 et 5,6 millions d'euros pour le traitement du CBNPC. Finalement, le cout de l'immunothérapie estimé sur une année était compris entre 7,1 et 10,8 millions d'euros pour le traitement de ces deux pathologies.

3. Analyse des données relatives au suivi des patients traités par anti-PD1

3.1 Matériel et méthode

3.1.1 *Mise en place d'une fiche d'accès au traitement*

Afin de garantir le bon usage des anti-PD1 à l'IUCT-O et au CHU de Toulouse, une fiche d'accès au traitement pour chaque pathologie a été rédigée. Elle se présente sous la forme d'un formulaire nominatif, rempli par le médecin, et transmis au pharmacien avant toute instauration de traitement. (*Voir annexe 8*). Elle permet au pharmacien de valider la pertinence des prescriptions vis-à-vis des indications de l'AMM, en reprenant les critères d'éligibilité au traitement par inhibiteur de checkpoint.

Les patients doivent respecter l'indication de l'AMM, être en bon état général (stade OMS 0-1 inclus), et ne pas correspondre aux critères de non indication et/ou de contre-indication suivants :

- Patient incluable dans une étude thérapeutique
- Hypersensibilité au traitement
- Patients VHC positifs, VHB positifs, VIH positifs
- Administration concomitante (<1 semaine de Wash-out) à un autre inhibiteur de checkpoint (commercialisé ou à l'essai)
- Corticothérapie à doses immunosuppressives (>10mg/jour) instaurée avant initiation du traitement par inhibiteur de Checkpoint
- Administration concomitante à un traitement immunosuppresseur systémique
- Grossesse ou allaitement
- Localisations secondaires intra-craniennes symptomatiques

Les dossiers des patients susceptibles de bénéficier des molécules sont discutés en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, pour l'instauration du traitement et la poursuite après réévaluation. En cas de pathologie à progression rapide ou d'antécédents d'effets indésirables de grade 3 ou 4 avec un autre inhibiteur de Checkpoint, une discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire est obligatoire afin d'obtenir un argumentaire suffisant à la validation (85).

3.1.2 *Patients*

Tous les patients pour lesquels la fiche d'accès au traitement a été validée, au moins une poche de nivolumab ou de pembrolizumab a été préparée par l'unité de reconstitution des anticancéreux de la pharmacie de l'IUCT-O, et administrée dans le service de soin ont été inclus dans l'étude. Les patients étaient traités soit pour un mélanome, soit pour un CBNPC. Ils étaient suivis soit à l'IUCT-O, soit au CHU de Toulouse.

3.1.3 *Schéma de l'étude*

Le suivi de l'utilisation des anti-PD1 a été réalisé grâce à une étude de cohorte prospective et monocentrique. Le recrutement des patients a débuté dès l'octroi de la première ATU pour le nivolumab (05 décembre 2014) et pour le pembrolizumab (15 septembre 2014) et s'est terminé le 31 janvier 2016. Le suivi a été réalisé jusqu'au 31 mars 2016, ce qui a permis de respecter un délai de deux mois pour comprendre une première évaluation.

Les critères d'efficacité étaient le taux de réponse, la survie sans progression et la survie globale. L'analyse des données de survie a été réalisée sur la population générale, puis une analyse en sous-groupe a été effectuée. L'estimation des courbes de survie a été réalisée par la méthode de Kaplan Meier.

Une analyse multivariée par un modèle de Cox a permis d'ajuster les potentiels facteurs de confusion. Le seuil du risque alpha a été défini pour la sélection des variables à 0,1 en univarié et 0,05 en multivarié. Les variables qui étaient prise en compte étaient l'état général des patients, le nombre de toxicité et le stade de la maladie à l'initiation du traitement pour l'oncodermatologie ; et l'histologie, l'état général, le nombre toxicité observée et la dose en oncologie thoracique.

Les critères de toxicité étaient la proportion de patients qui ont présenté au moins un effet indésirable d'une part, ou une toxicité grave (définie comme ayant nécessité l'arrêt ou le report du traitement) d'autre part.

Les données ont été analysées avec le logiciel de traitement statistique de données R[®] version 3.2.2.

3.1.4 *Recueil des données*

Les données initiales ont été saisies lors de la première prescription sur le logiciel Chimio[®] ou au moment de la demande d'accès au traitement sur une base de données Excel[®] dédiée. Les informations étaient recueillies en pratique courante de façon prospective à partir des logiciels utilisés lors de la validation pharmaceutique (Chimio[®], Orbis[®], DPI[®]).

Il s'agissait de données :

- Administratives (numéro de dossier, nom, prénom, établissement)
- Démographiques (date de naissance, âge à la première cure, sexe)
- Physiologiques (taille, poids)
- Pathologiques (stade de la maladie, score OMS, mutations, histologie, sites métastatiques, présence ou absence de métastase cérébrale)
- Relative au traitement (date de la première cure, dose à la première cure, ligne de traitement, traitements antérieurs).

Une clarification par les cliniciens a été nécessaire afin de préciser les données cliniques.

A chaque nouvelle cure prescrite dans le logiciel Chimio[®], le pharmacien ou l'interne qui validait la prescription complétait de façon prospective les données relatives au suivi du patient, au moyen d'une fiche de saisie Excel[®] dédiée. (*Voir annexe 7*).

Il s'agissait de nouvelles données relatives :

- Au traitement (date de la cure, dose prescrite)
- A la survie sans progression (date et conclusion des résultats d'imagerie ; date et interprétation clinique des résultats d'imagerie), retranscrite en 6 items différents (progression, pseudo-progression, maladie stable, réponse dissociée, réponse partielle, réponse complète)
- A la survie globale (décès, perdu de vue ou encore en vie)
- Aux toxicités (type de toxicité et commentaires)
- A l'arrêt du traitement (date de l'arrêt, cause de l'arrêt, traitement ultérieur).

L'ensemble des données saisies ont ensuite été régulièrement vérifiées et complétées par une seule et même personne, afin de limiter les erreurs, les omissions et les biais d'appréciation.

A la fin du suivi ont été ajoutés la meilleure réponse observée pour chaque patient, le délai d'obtention de la meilleure réponse observée et dose cumulée au moment de la meilleure réponse observée.

3.2 Résultats en oncodermatologie

3.2.1 *Caractéristiques des patients traités en oncodermatologie*

Pendant la période étudiée, le nivolumab a été instauré chez 42 patients et le pembrolizumab chez 40 patients. La majorité d'entre eux étaient des hommes. L'âge médian était de 64 ans pour le nivolumab et 67 ans pour le pembrolizumab.

Il s'agissait le plus souvent d'un mélanome cutané, de type superficiel extensif (SSM) ou nodulaire, non muté B-RAF. La plupart des patients présentait une maladie de stade IVc à l'instauration du traitement, étaient en bon état général (score OMS de 0 ou 1), et n'avaient pas de métastase cérébrale. L'immunothérapie par anti-PD1 était généralement la première ou la deuxième ligne de traitement. (*Tableau 1*).

L'instauration du traitement par nivolumab a été réalisée après ATU nominative pour 2 patients (4,8%), ATU de cohorte pour 25 patients (59,5%) et AMM pour 15 patients (35,7%). Le traitement par pembrolizumab a été instauré après ATU nominative pour 3 patients (7,5%), ATU de cohorte pour 23 patients (57,5%) et AMM pour 14 patients (35,0%).

Les patients qui avaient un score OMS supérieur ou égal à 2 avaient tous bénéficié de l'ATU.

Parmi les 8 patients qui présentaient des métastases cérébrales à l'instauration du traitement par nivolumab, 1 instauration de traitement a été faite après obtention de l'AMM. Parmi 11 patients qui présentaient des métastases cérébrales à l'instauration du traitement par pembrolizumab, 3 instaurations de traitement ont été faites après obtention de l'AMM. Dans tous les cas, il s'agissait de métastases cérébrales non symptomatiques.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'instauration du traitement par anti-PD1 en oncodermatologie.

	Nivolumab (n = 42)	Pembrolizumab (n= 40)
Sexe – Nb(%)		
Homme	27 (64,3)	27 (67,5)
Femme	15 (35,7)	13 (32,5)
Age (années)		
Médiane	64	67
Ecart interquartile	55-73	52-73
Stade à l'instauration -- Nb (%)		
IIIc	3 (7,1)	6 (15,0)
IVa	5 (11,9)	6 (15,0)
IVb	4 (9,5)	4 (10,0)
IVc	30 (71,4)	24 (60,0)
Métastases cérébrales – Nb (%)		
Présence	8 (19,0)	11 (27,5)
Absence	34 (81,0)	29 (72,5)
Score OMS		
0	18 (42,9)	25 (62,5)
1	14 (33,3)	11 (27,5)
2	8 (19,1)	3 (7,5)
3	2 (4,7)	1 (2,5)
Mélanome cutané – Nb (%)	34 (81,0)	37 (92,5)
Type histologique – Nb (%)		
SSM	15 (35,7)	11 (27,5)
Nodulaire	10 (23,8)	11 (27,5)
ALM	3 (7,1)	4 (10,0)
Spitzoïde	1 (2,4)	1 (2,5)
Inclassable	12 (28,6)	9 (22,5)
Inconnu/autre	1 (2,4)	4 (10,0)
Statut mutationnel		
B-RAF positif – Nb (%)	16 (38,1)	12 (30,0)
Ligne de traitement		
1	14 (33,3)	16 (40,0)
2	16 (38,1)	16 (40,0)
3	9 (21,4)	7 (17,5)
4 et plus	3 (7,2)	1 (2,5)

3.2.2 Description des modalités de traitement

3.2.2.1 Lignes de traitement antérieur

Quand l'immunothérapie n'était pas la première ligne de traitement, les patients avaient déjà été traités le plus souvent par l'ipilimumab ou par un inhibiteur de protéine kinase (IPK) qui était soit un inhibiteur de B-RAF, soit un inhibiteur de MEK (**Figure 8**).

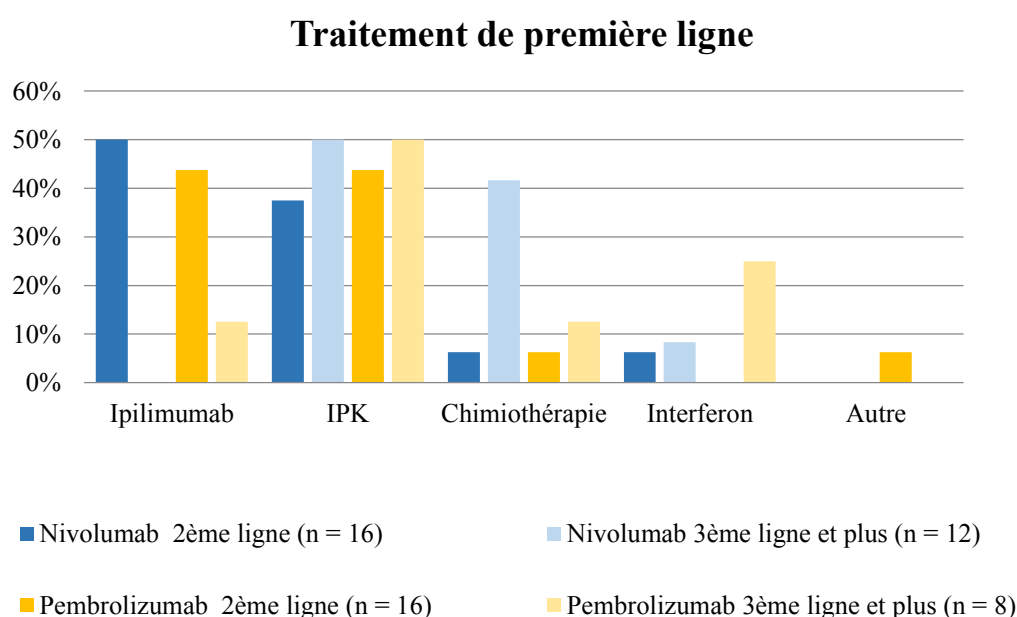


Figure 8 : molécules utilisées en première ligne quand l'immunothérapie n'était pas la première ligne de traitement du mélanome avancé.

3.2.2.2 Lignes de traitement postérieur

Après progression, 19 patients qui avaient reçu du nivolumab ont bénéficié d'une autre prise en charge thérapeutique. Parmi eux, 9 patients ont reçu de l'ipilimumab, 6 patients ont reçu une chimiothérapie et un patient a reçu de l'ipilimumab puis une chimiothérapie.

7 patients qui avaient reçu du pembrolizumab ont bénéficié d'une prise en charge thérapeutique ultérieure, 3 par ipilimumab et 4 par chimiothérapie. (**Figure 9**)

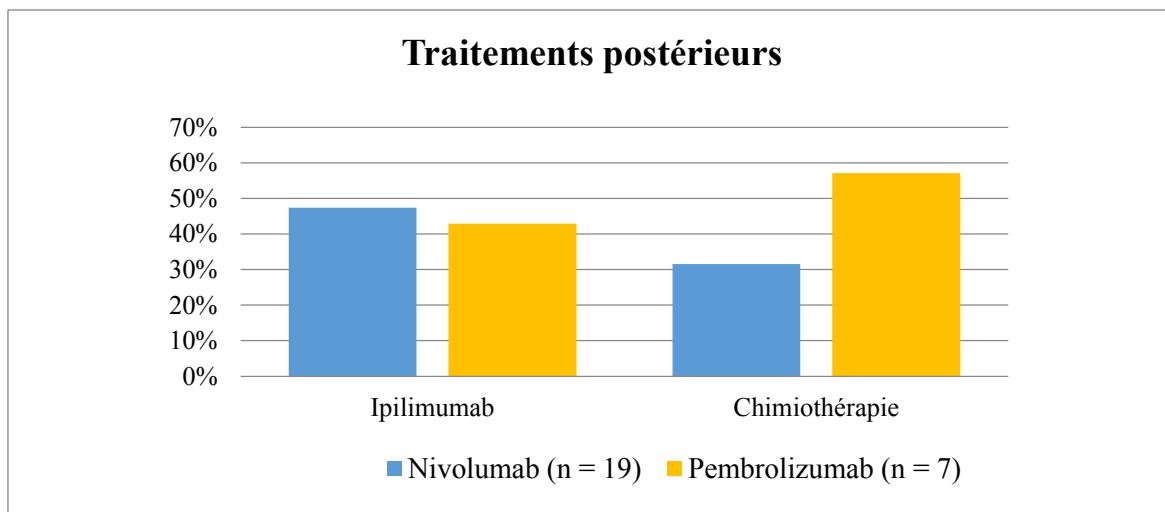


Figure 9 : molécules utilisées après un traitement par nivolumab ou pembrolizumab en oncodermatologie.

3.2.2.3 Doses prescrites

Le nivolumab était prescrit à la dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines. La dose moyenne observée par cure est de 218 mg. La dose cumulée médiane à la date de point est de 1360 mg. **(Figures 10 et 11).**

La dose-intensité relative observée rapportée à la dose-intensité théorique (3mg/kg toutes les 2 semaines) atteint une médiane de 100% [89,6 – 109,9].

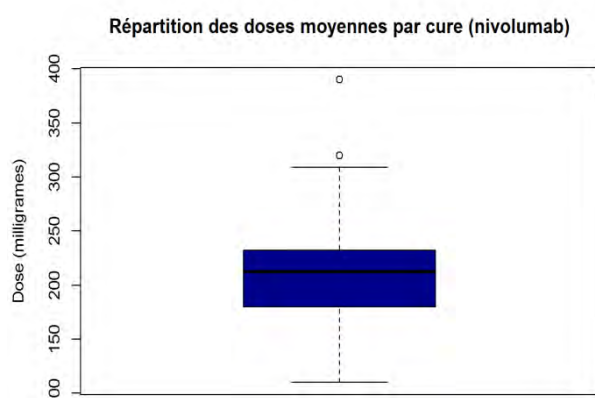


Figure 10 : répartition des doses moyennes par cure de nivolumab prescrit en oncodermatologie.

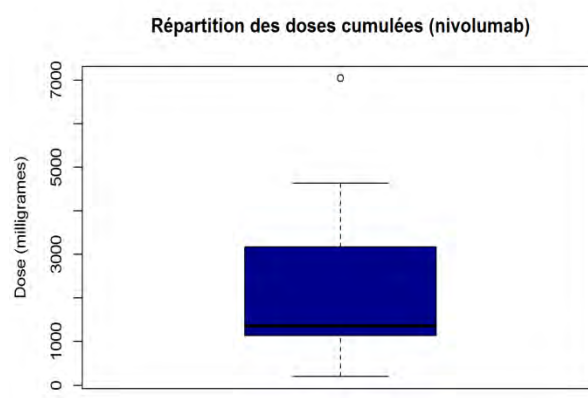


Figure 11 : répartition des doses cumulées par patient de nivolumab prescrit en oncodermatologie.

Le pembrolizumab était prescrit à la dose de 2 mg/kg toutes les trois semaines. La dose médiane observée par cure est de 158 mg. La dose cumulée médiane à la date de point est de 685 mg. (*Figures 12 et 13*)

La dose-intensité relative observée rapportée à la dose-intensité théorique (2 mg/kg toutes les 3 semaines) atteint une médiane de 111% [100,8 – 133,3].

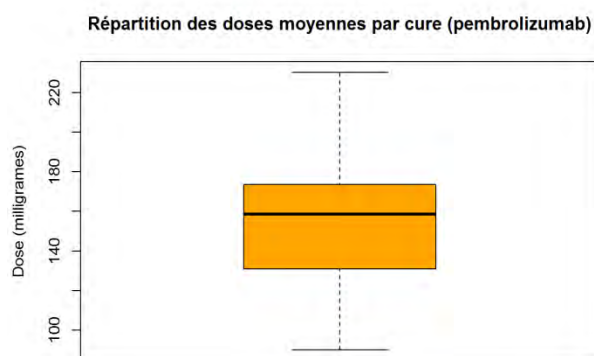


Figure 12 : répartition des doses moyennes par cure de pembrolizumab prescrit en oncodermatologie

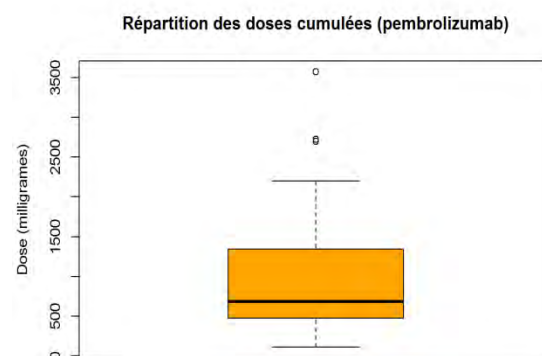


Figure 13 : répartition des doses cumulées par patient de pembrolizumab prescrit en oncodermatologie.

3.2.2.4 Durée du traitement

La durée médiane de suivi est de 5,5 mois pour le nivolumab et 4,8 mois pour le pembrolizumab. La durée médiane de traitement est de 3,7 mois pour le nivolumab et de 3,3 mois pour le pembrolizumab. A la date de point, le nombre médian de cures est de 7,5 pour le nivolumab et de 5 pour le pembrolizumab.

La cause d'arrêt du traitement la plus fréquente est la progression (dans 57,1% des cas pour le nivolumab et 47,4 % des cas pour le pembrolizumab). (*Tableau 2*)

Tableau 2 : description des durées de traitement et de suivi.

	Nivolumab (n = 42)	Pembrolizumab (n= 40)
Durée du suivi (mois)		
Minimale	0,5	0,3
Médiane	5,5	4,8
Maximale	16,1	19,0
Durée du traitement (mois)		
Médiane	3,7	3,3
Maximale	12,0	15,9
Motifs d'arrêt du traitement –N (%)		
Progression	20 (57,1)	9 (47,4)
Décès	9 (25,7)	5 (26,3)
Toxicité	5 (14,3)	3 (15,8)
Réponse complète	1 (2,9)	2 (10,5)

Quand on considère la période qui a suivi la mise en place de la fiche d'accès au traitement, c'est-à-dire du 1^{er} septembre 2015 au 31 janvier 2016, le nivolumab et le pembrolizumab ont été instaurés chacun chez 16 patients. Sur cette période de 5 mois, on obtient un cumul de 40,8 mois pour le nivolumab et de 49,2 mois pour le pembrolizumab, soit un cumul total de 90,0 mois d'immunothérapie dans le traitement du mélanome avancé.

3.2.1 *Données de toxicité*

Dans les populations étudiées, 73,8 % et 62,5 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable sous nivolumab et pembrolizumab respectivement. Il s'agissait le plus souvent d'hommes, en bon état général (OMS 0 ou 1), dont le traitement a été instauré sous ATU.

Parmi les patients traités par nivolumab, 19,0 % n'ont présenté qu'une seule toxicité, 16,7 % en ont présenté deux distinctes, et 38,1% en ont présenté plus de trois différentes. Parmi les patients traités par pembrolizumab, 30,0 % n'ont présenté qu'une seule toxicité, 10,0 % en ont présenté deux, et 22,5 % en ont présenté plus de trois. (*Tableau 3*)

En moyenne, il était administré une dose par cure de 224 mg de nivolumab ou de 144 mg de pembrolizumab chez les patients qui n'avaient pas eu de toxicité, de 190 mg de nivolumab ou de 157 mg de pembrolizumab chez ceux qui en avaient présenté une seule et de 223 mg de nivolumab ou de 150 mg de pembrolizumab chez ceux qui en avaient présenté au moins deux.

Tableau 3 : caractéristiques des patients ayant présenté un ou plusieurs effets indésirables (EI) au cours de leur traitement par anti-PD1 en oncodermatologie

	Nivolumab	Pembrolizumab
Population générale	(n = 42)	(n = 40)
Nombre de patients ayant présenté au moins un EI – N (%)	31 (73,8)	25 (62,5)
Nombre d’effets indésirables par patient –N (%)		
1	8 (19,0)	12 (30,0)
2	7 (16,7)	4 (10,0)
3	3 (7,2)	4 (10,0)
4	5 (11,9)	5 (12,5)
>4	8 (19,0)	0 (0)
Patients qui ont présenté au moins un EI	(n = 31)	(n = 25)
Sexe – N (%)		
H	19 (61,3)	16 (64,0)
F	12 (38,7)	9 (36,0)
Age médian	65,7	67,5
Ligne – N (%)		
1	12 (38,7)	12 (48,0)
2	12 (38,7)	8 (32,0)
3 ou plus	7 (22,4)	5 (20,0)
Statut prescription – N (%)		
AMM	11 (35,5)	6 (24,0)
ATU	20 (64,5)	19 (76,0)
OMS – N (%)		
0 ou 1	27 (87,1)	25 (100)
2 ou 3	4 (12,1)	0 (0)
Nombre de toxicité observée chez les patients –N (%)		
Unique	8 (25,8)	12 (48,0)
Multiple	23 (74)	13 (52,0)
Meilleure réponse observée – N (%)		
Réponse complète	3 (9,7)	4 (16,0)
Réponse partielle	9 (29,0)	8 (32,0)
Maladie stable	4 (12,9)	6 (24,0)
Progression	15 (48,4)	7 (28,0)

Les toxicités les plus fréquentes sont l'asthénie, les toxicités digestives, cutanées, respiratoires et endocriniennes.

11,9 % des patients traités par nivolumab et 10,0 % des patients traités par pembrolizumab ont présenté une toxicité grave nécessitant l'arrêt transitoire ou définitif du traitement.

(Tableau 4)

Tableau 4 : description des toxicités observées au cours du traitement par nivolumab ou pembrolizumab en oncodermatologie

	Nivolumab (n=42)	Pembrolizumab (n=40)
EI les plus fréquents- Nombre de patients ayant exprimé l'effet indésirable (%)		
Asthénie	15 (35,7)	11 (27,5)
Tox. digestive (diarrhées tous grades, colites)	9 (21,4)	6 (15,0)
Tox. cutanée (rash, prurit)	6 (14,3)	9 (22,5)
Tox. respiratoire (dyspnée, toux)	8 (19,0)	4 (10,0)
Tox. endocrinienne (diabète, dysthyroïdie)	5 (11,9)	7 (17,5)
EI grave – Nombre de patients ayant exprimé l'effet indésirable (%)		
	5 (11,9)	4 (10,0)

La cinétique d'apparition des toxicités a été étudiée pour les toxicités d'ordre immunologique les plus fréquentes. Plus de la moitié des patients qui ont présenté une toxicité sous pembrolizumab et plus de 75% des patients qui ont présenté une toxicité sous nivolumab l'ont exprimée durant les trois premiers mois de traitement, que ce soit une toxicité cutanée, digestive, endocrinienne ou respiratoire. *(Figure 14 et 15)*

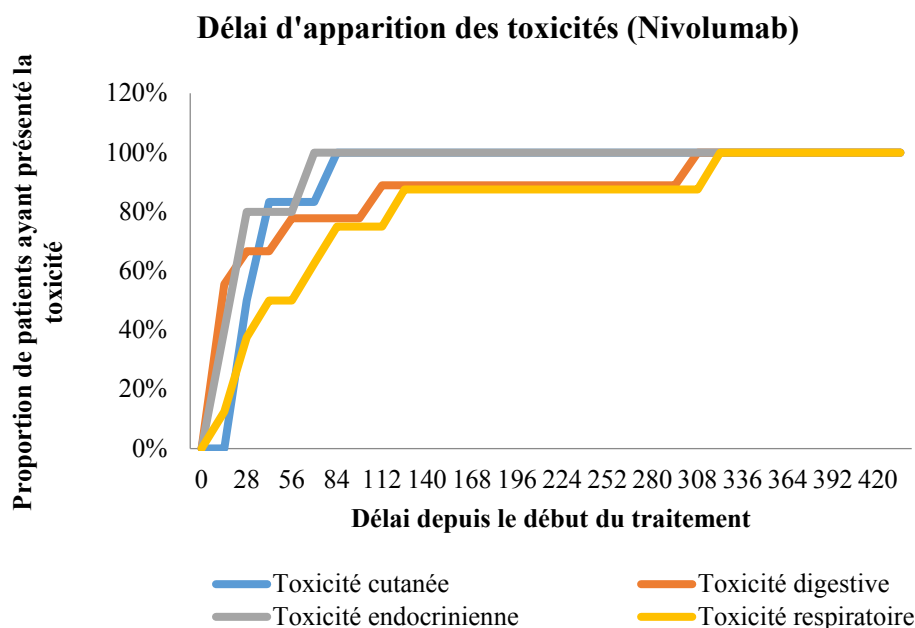


Figure 14 : cinétique d'apparition des toxicités sous nivolumab

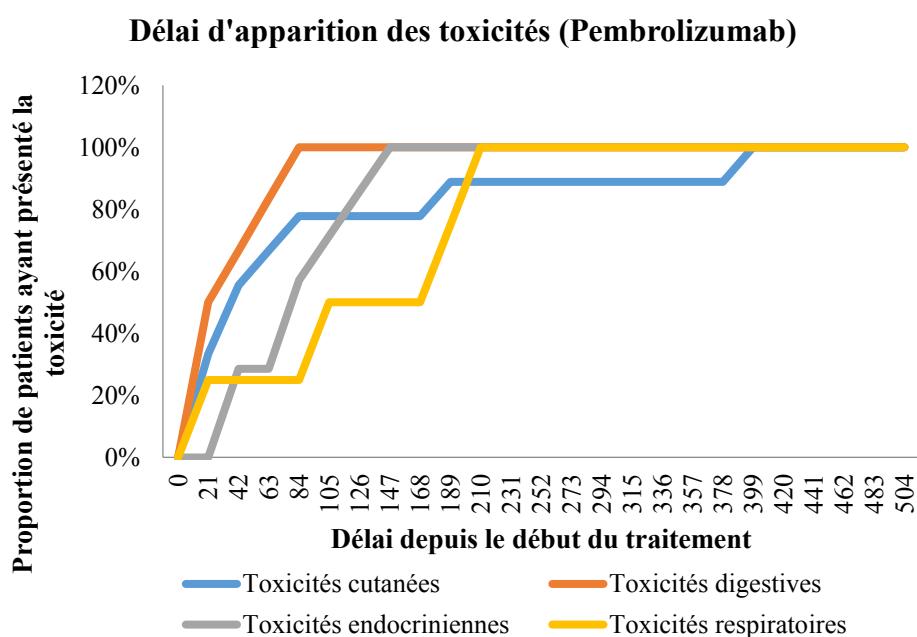


Figure 15 : cinétique d'apparition des toxicités sous pembrolizumab

Parmi les patients qui avaient présenté une ou plusieurs toxicités, cinq ont présenté une toxicité grave (définie par une toxicité ayant nécessité l'arrêt transitoire du traitement pour un patient ou définitif pour les autres patients) sous nivolumab et quatre sous pembrolizumab.

Il s'agissait en général d'hommes, qui bénéficiaient de l'ATU et qui étaient en bon état général à l'instauration du traitement. Ils étaient en première, deuxième, troisième ligne ou plus de traitement. La plupart avaient présenté d'autres toxicités.

Les patients qui ont présenté une toxicité grave sous nivolumab n'étaient pas répondeurs au traitement (la meilleure réponse observée étant la stabilité), contrairement à ceux qui ont présenté une toxicité sous pembrolizumab (la meilleure réponse observée étant la réponse complète). (*Tableau 5*)

Tableau 5 : caractéristiques des patients ayant présenté une toxicité grave sous anti-PD1

	Nivolumab (n = 5)	Pembrolizumab (n = 4)
Sexe		
H	4 (80)	3 (75)
F	1 (20)	1 (25)
Age médian	69,2	72
Ligne – N (%)		
1	0	3 (75)
2	2 (40)	0
3 ou plus	3 (60)	1 (25)
Statut prescription – N (%)		
AMM	0	1 (25)
ATU	5 (100)	3 (75)
OMS – N (%)		
0 ou 1	3 (60)	4 (100)
2 ou 3	2 (40)	0
Nombre de toxicité observée chez les patients –N (%)		
Multiple	4 (80)	3 (75)
Unique	1(20)	1 (25)
Meilleure réponse observée – N (%)		
Maladie Stable	2 (40)	1 (25)
Progression	3 (60)	0
Réponse partielle	0	2 (50)
Réponse complète	0	1(25)

Les toxicités graves observées étaient de type digestif (diarrhée sévère de grade supérieur à 2 ou colite), respiratoire (pneumopathie interstitielle), rénale (insuffisance rénale) et endocrinienne (diabète). Le même patient a présenté la toxicité rénale et endocrinienne. Le délai médian d'apparition des toxicités graves était variable. (*Tableau 6*)

Tableau 6 : caractéristiques des patients qui ont présenté une toxicité grave sous nivolumab en oncodermatologie

	Nivolumab (n = 5)	Pembrolizumab (n = 4)
Type de toxicité –N (%)		
Digestive	3 (60)	1 (25)
Pneumopathie interstitielle	2(40)	2 (50)
Insuffisance rénale		1 (25)
Diabète		1 (25)
Délai médian d'apparition (jours)		
Digestif	20	129
Respiratoire	284,5	147,5
Diabète	/	35
IR	/	147

3.2.2 Données d'efficacité

3.2.2.1 Survie sans progression par molécule

Nivolumab

Considérant les 42 patients traités par nivolumab, la médiane de survie sans progression est de 130 jours (IC 95% [109-235]), soit 4,3 mois (IC 95% [3,6-7,8]).

A 6 mois, le taux de contrôle de la maladie est de 36,1 %. A la fin de l'étude, 28,6 % des patients n'ont pas progressé. (**Figure 16**)

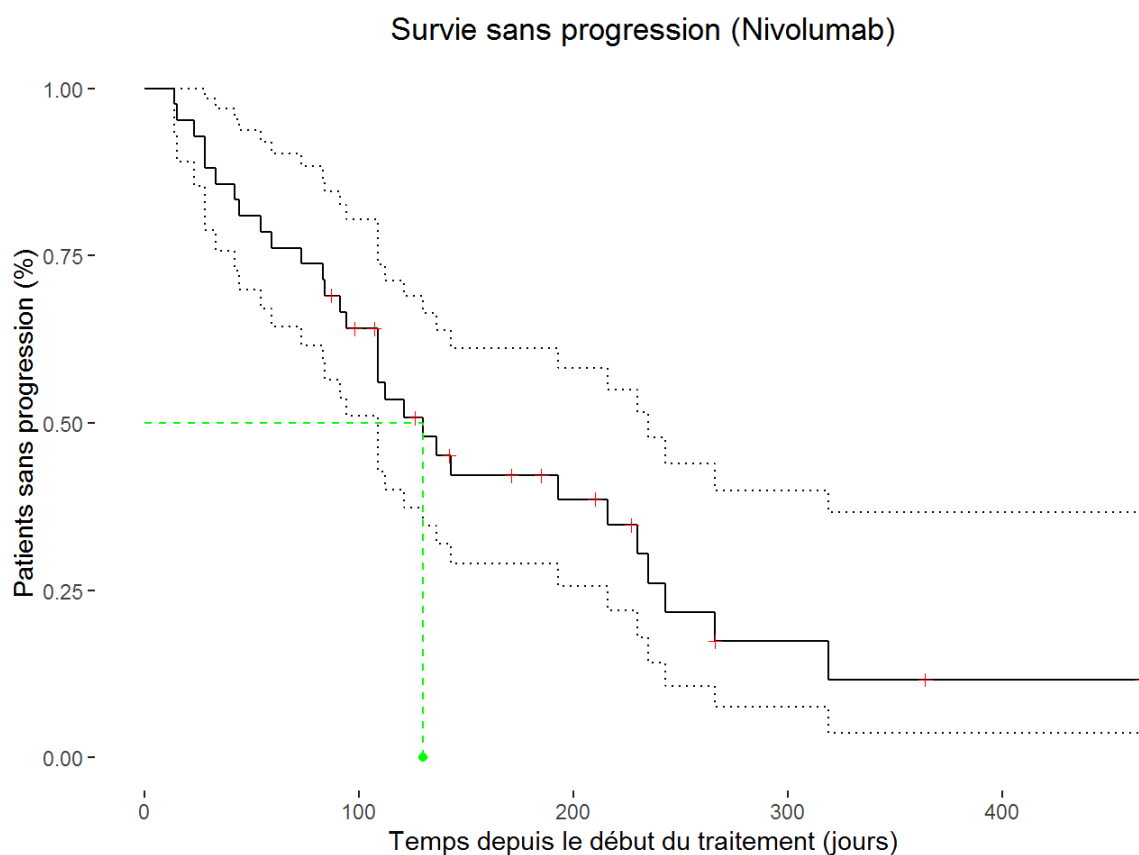


Figure 16 : survie sans progression des patients traités par nivolumab en oncodermatologie

Pembrolizumab

Considérant les 40 patients traités par pembrolizumab, la médiane de survie sans progression est de 188 jours (IC 95% [109-NA]) soit 6,3 mois (IC 95% [3,6-NA]).

A 6 mois, le taux de contrôle de la maladie est de 44,8%. A la fin de l'étude, 42,9 % des patients n'ont pas progressé. (*Figure 17*)

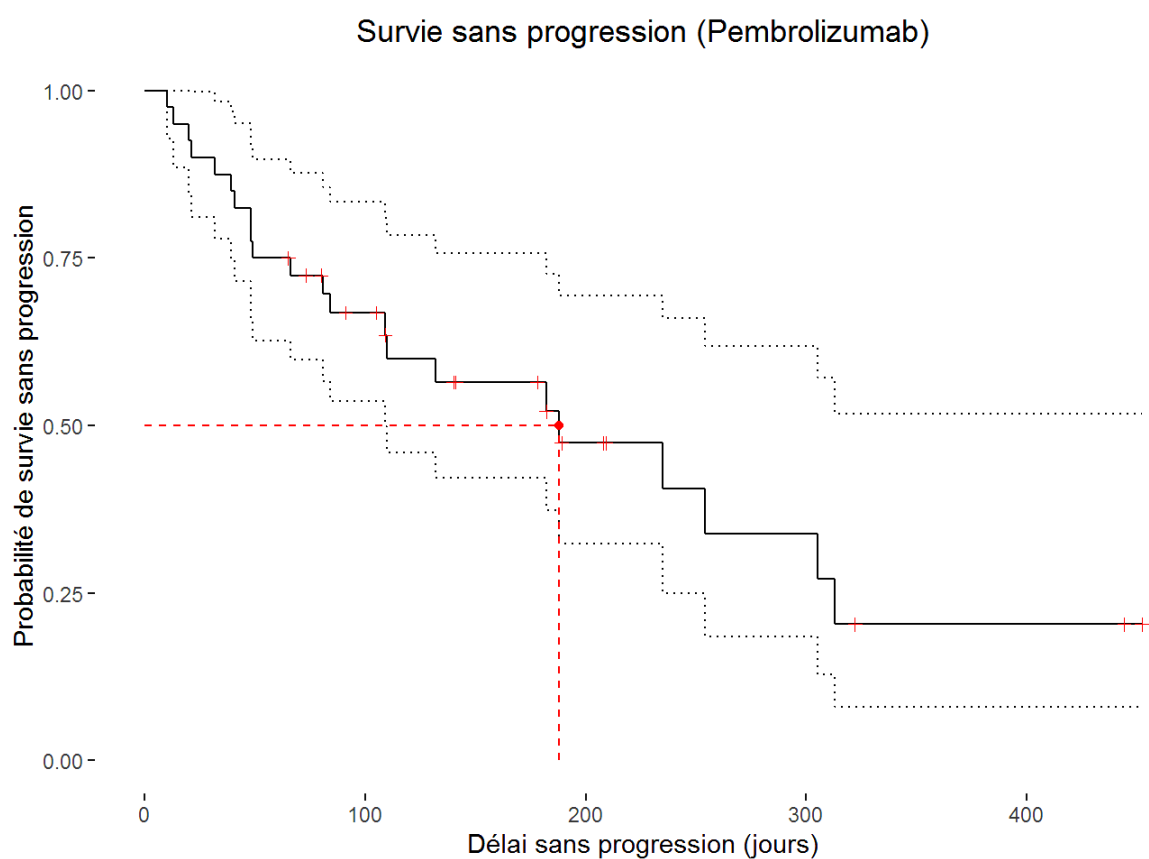


Figure 17 : survie sans progression des patients traités par pembrolizumab en oncodermatologie

Nivolumab

La médiane de survie globale observée pour l'ensemble des patients traités par nivolumab est de 264 jours (IC 95% [161-NA]) soit 8,8 mois (IC 95% [5,4-NA]).

Le taux de survie global à 6 mois était de 59,4%. A la fin de l'étude, 54,8% des patients étaient encore en vie. (**Figure 18**)

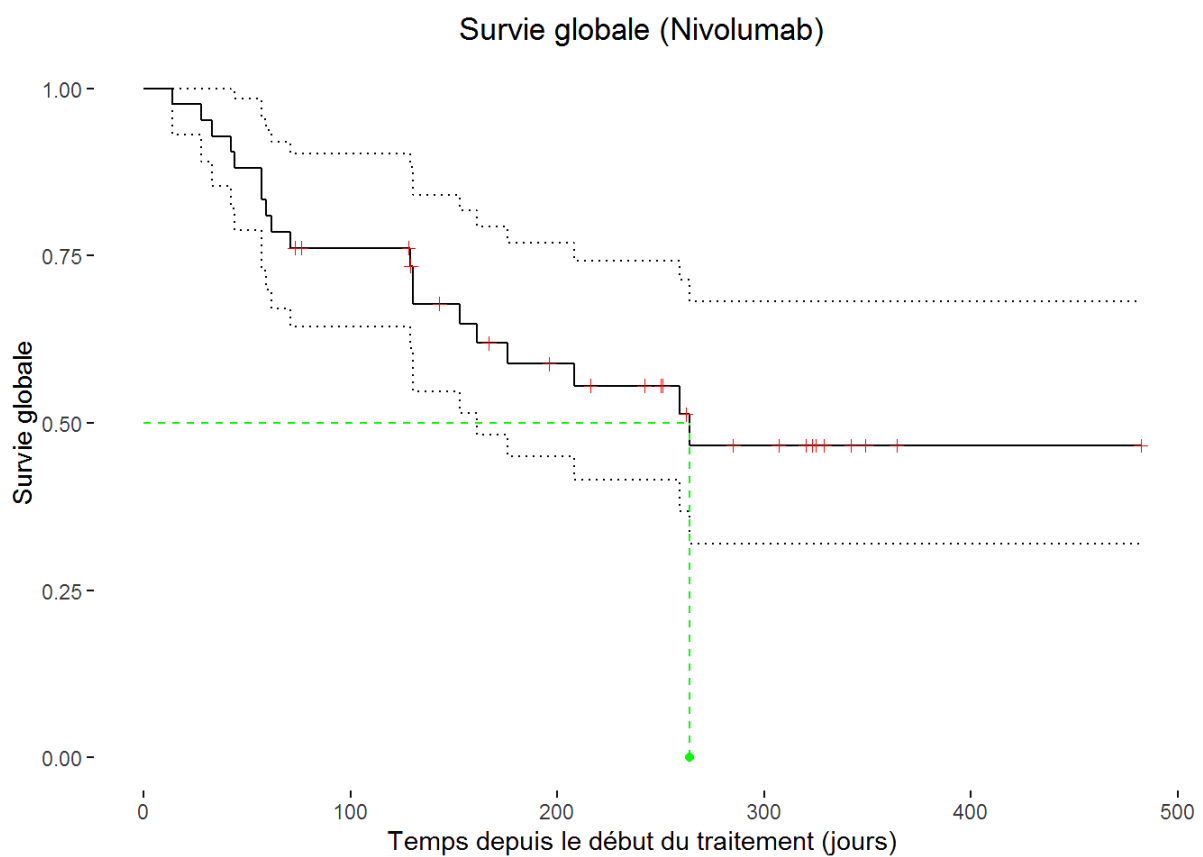


Figure 18 : survie globale des patients traités par nivolumab en oncodermatologie

Pembrolizumab

La médiane de survie globale observée pour l'ensemble des patients traités par pembrolizumab est de 364 jours (IC 95% [188-NA]) soit 12,1 mois (IC 95% [6,3-NA]).

Le taux de survie global à 6 mois était de 57,7%. A la fin de l'étude, 62,5% des patients étaient encore en vie. (*Figure 19*)

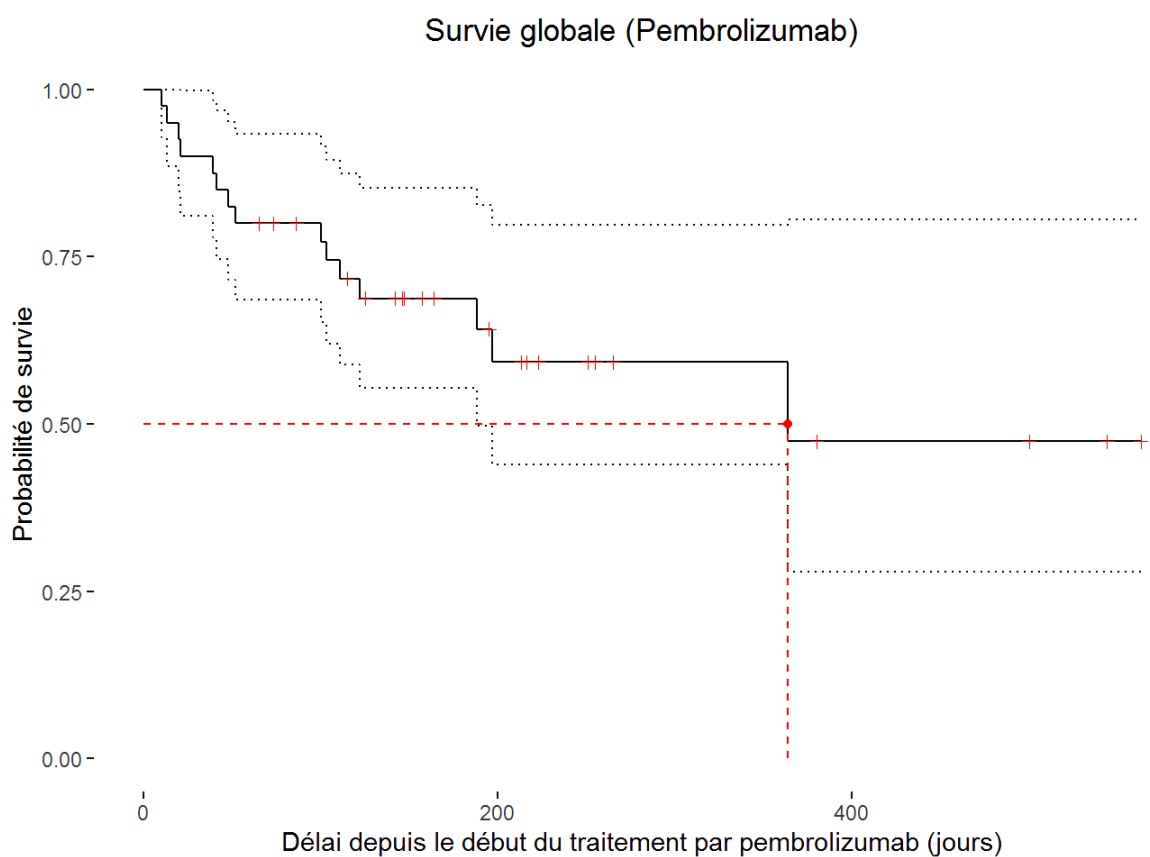


Figure 19 : survie globale des patients traités par pembrolizumab en oncodermatologie.

3.2.2.3 Types de réponses observées

Le taux de patients qui a présenté une réponse objective (complète ou partielle) après un traitement par nivolumab est de 33,3% et de 20,0% après un traitement par pembrolizumab.

Il s'agissait en général de réponses partielles (24,0% et 25,0% pour le nivolumab et le pembrolizumab respectivement).

Le délai médian pour obtenir une réponse complète est de 2,8 mois et 4,2 mois pour le nivolumab et le pembrolizumab respectivement contre 3,7 mois et 3,0 mois pour obtenir une réponse partielle. (*Tableau 7*)

Tableau 7 : efficacité clinique des anti-PD1 utilisés en oncodermatologie.

	Nivolumab (n = 42)	Pembrolizumab (n= 40)
Meilleure réponse observée –N (%)		
Réponse complète	4 (9,5)	4 (10,0)
Réponse partielle	10 (24,0)	10 (25,0)
Maladie stable	4 (9,5)	10 (25,0)
Progression	24 (57,0)	16 (40,0)
Patients avec réponse objective – N(%)	14 (33,3)	8 (20,0)
Délai médian de réponse (mois)		
Réponse complète	2,8	4,2
Réponse partielle	3,7	3,0

3.2.2.4 Analyse à posteriori en sous-groupes de patients des survies sans progression

Selon la ligne de traitement

La survie sans progression ne diffère pas significativement entre les patients traités en première, deuxième ou troisième ligne et plus, que ce soit pour les patients traités par nivolumab ($p = 0,83$) ou par pembrolizumab ($p = 0,42$).

Les médianes de survie sans progression sont de 109 jours (IC 95% [91-NA]) soit 3,6 mois (IC 95% [3,0-NA]), 140 jours (IC 95% [84-NA]) soit 4,7 mois (IC 95% [2,8-NA]) et 162 jours (IC 95% [54-NA]) soit 5,4 mois (IC 95% [1,8-NA]), selon que les patients étaient traités par nivolumab en première, deuxième ou troisième ligne et plus. (**Figure 20**)

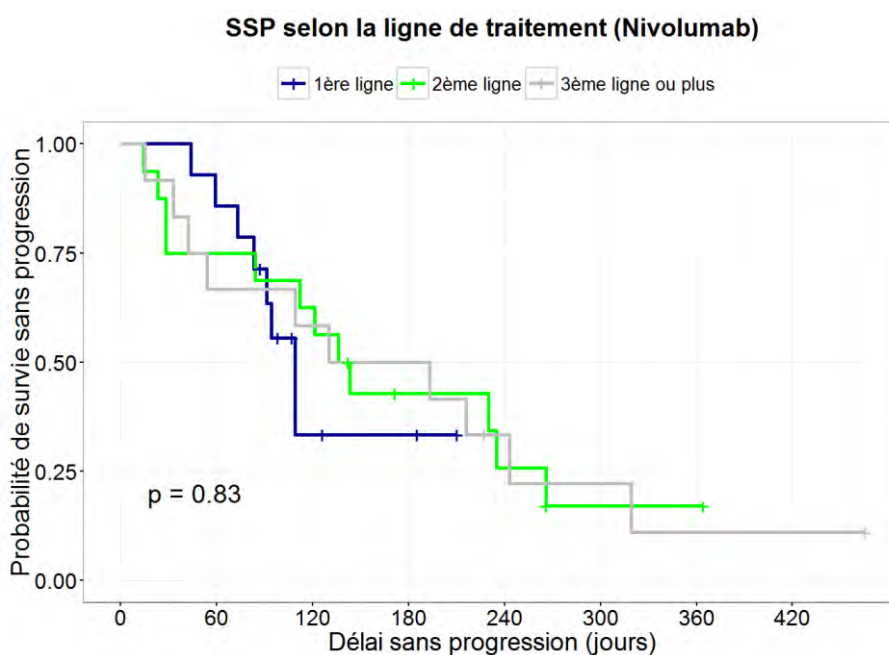


Figure 20 : survie sans progression des patients traités par nivolumab en oncodermatologie, selon la ligne de traitement

Les médianes de survie sans progression sont de 188 jours (IC 95% [182-NA]) soit 6,3 mois (IC 95% [6,0-NA]), 109 jours (IC 95% [66-NA]) soit 3,6 mois (IC 95% [2,2-NA]) et 177 jours (IC 95% [48-NA]) soit 5,9 mois (IC 95% [1,6-NA]), selon que les patients étaient traités par pembrolizumab en première, deuxième ou troisième ligne et plus. (**Figure 21**)

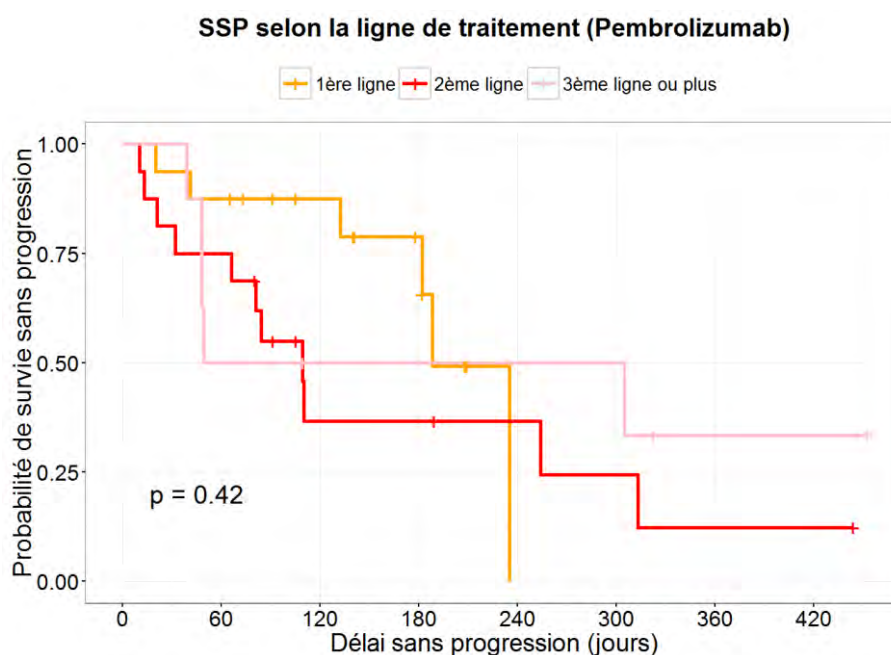


Figure 21 : survie sans progression des patients traités par pembrolizumab en oncodermatologie, selon la ligne de traitement.

Selon l'état général des patients

Considérant l'état général des patients, on observe une tendance à la différence en termes de survie sans progression entre les patients dont l'état général est conservé (score OMS de 0 ou de 1) et ceux en mauvais état général (score OMS supérieur ou égal à 2), quand ils étaient traités par nivolumab ($p = 0,097$) (**Figure 22**)

La médiane de survie sans progression est de 143 jours (IC 95% [109-266]) soit 4,8 mois (IC 95% [3,6-8,9]) pour les patients traités par nivolumab et dont le score OMS était de 0 ou 1, et de 83 jours (IC 95% [23-NA]) soit 2,8 mois (IC 95% [0,8-NA]) pour ceux dont le score OMS était supérieur ou égal à 2.

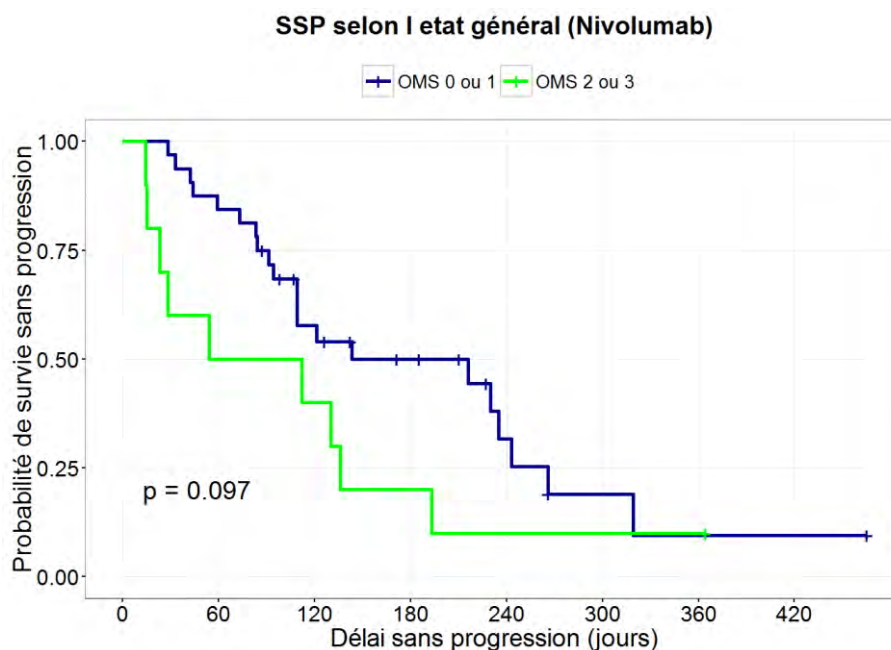


Figure 22 : survie sans progression des patients traités par nivolumab en oncodermatologie selon l'état général des patients.

Sous pembrolizumab, on observe une différence significative en termes de survie sans progression en fonction de l'état général ($p < 0,001$) (**Figure 23**). La médiane de survie sans progression est de 235 jours (IC 95% [132-NA]) soit 7,8 mois (IC 95% [4,4-NA]) pour les patients dont le score OMS était de 0 ou 1, et de 30 jours (IC 95% [10-NA]) soit 1,0 mois (IC 95% [0,33-NA]) pour ceux dont le score OMS était supérieur ou égal à 2.

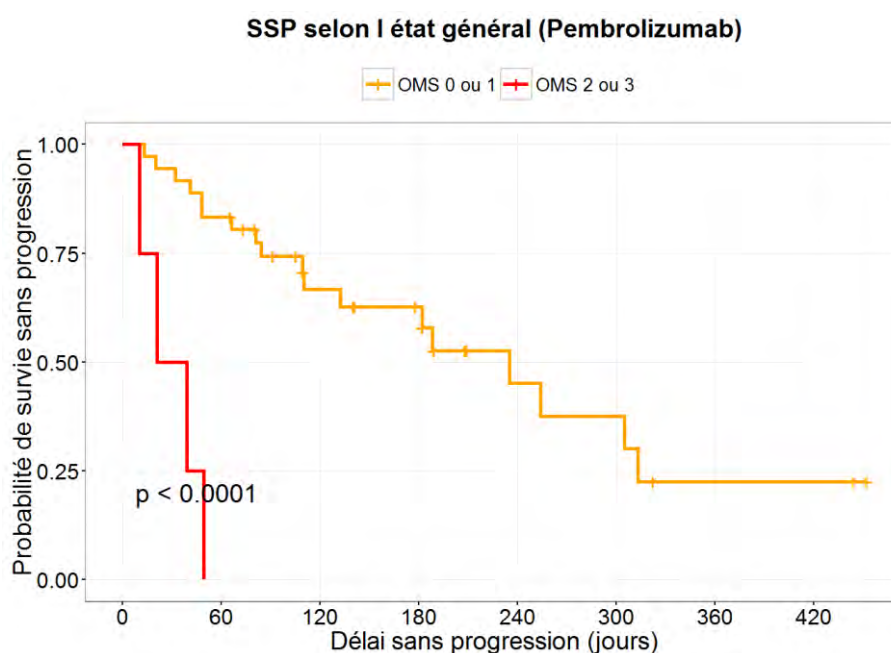


Figure 23 : survie sans progression des patients traités par pembrolizumab en oncodermatologie selon l'état général des patients.

Selon le stade de la maladie

La survie sans progression des patients traités par nivolumab a tendance à être différente en fonction du stade de la maladie ($p = 0,061$), avec une médiane de survie sans progression de 230 jours (IC 95% [109-NA]) soit 7,7 mois (IC 95% [3,6-NA]) pour les patients dont la maladie était de stade IIIC ou IVb contre 109 jours (IC 95% [83-216]) soit 3,6 mois (IC 95% [2,8-7,2]) pour un stade IVc. (**Figure 24**).

Cette différence n'est pas retrouvée pour les patients traités par pembrolizumab ($p = 0,54$), la médiane de survie sans progression étant alors de 235 jours (IC 95% [182-NA]) soit 7,8 mois (IC 95% [6,0-NA]) pour les stades IIIC à IVb contre 110 jours (IC 95% [81-NA]) soit 3,7 mois (IC 95% [2,7-NA]) pour le stade IVc. (**Figure 25**)

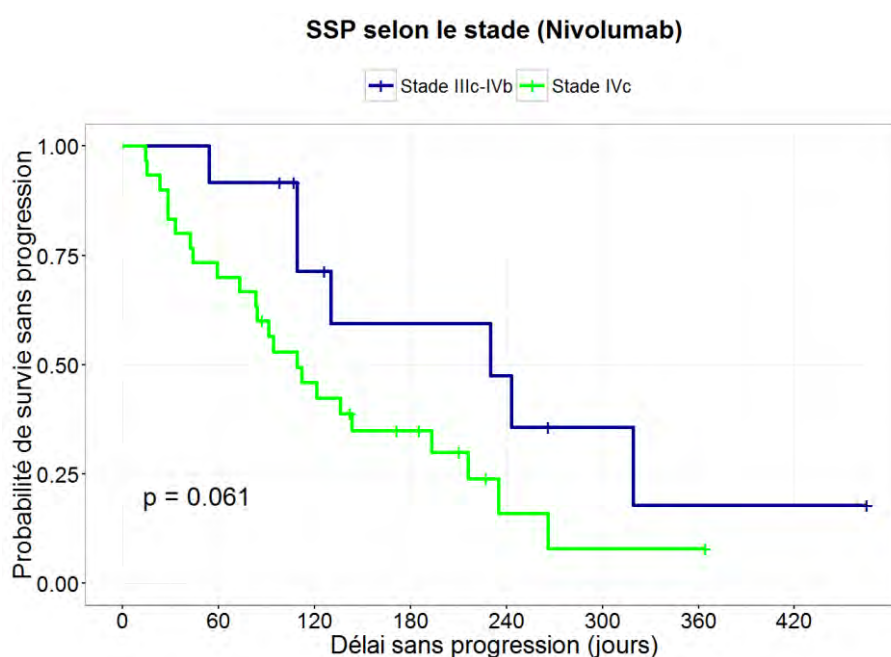


Figure 24 : survie sans progression des patients traités par nivolumab en oncodermatologie, selon le stade de la maladie.

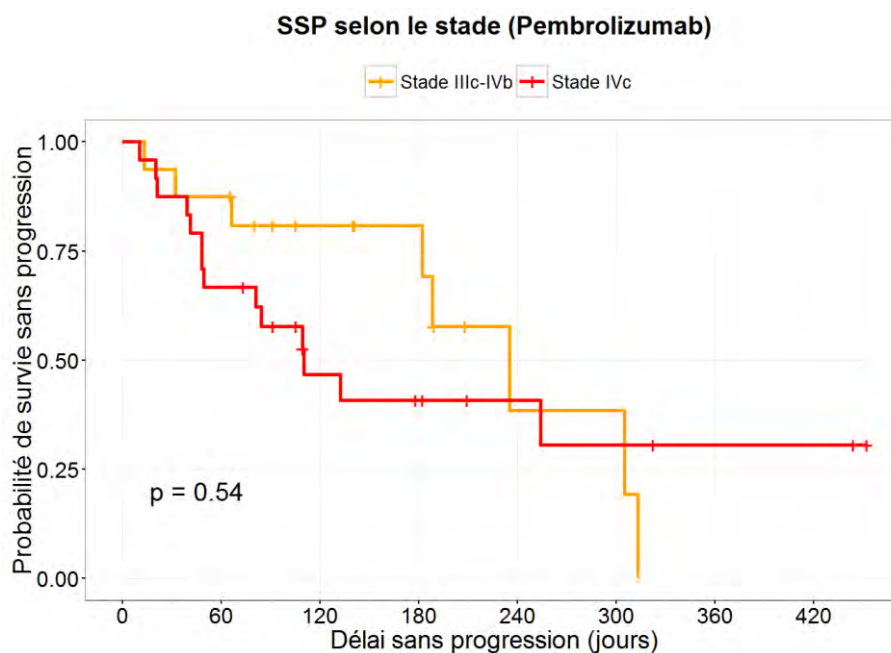


Figure 25 : survie sans progression des patients traités par pembrolizumab en oncodermatologie selon le stade de la maladie.

Selon la présence ou l'absence de métastases cérébrales

Concernant les patients traités par nivolumab et qui ne présentaient pas de métastases cérébrales à l'instauration du traitement, la médiane de survie sans progression est de 121 jours (IC 95% [109-243]) soit 4,0 mois (IC 95% [3,6-8,1]), contre 180 jours (IC 95% [54-NA]) soit 6,0 mois (IC 95% [1,8-NA]) pour ceux qui en possédaient. Les médianes de survie sans progression ne sont pas significativement différentes dans les deux sous groupes. ($p = 0,86$). (**Figure 26**)

L'absence de différence significative est retrouvée chez les patients traités par pembrolizumab ($p = 0,37$), avec une médiane de 235 jours (IC 95% [132-NA]) soit 7,8 mois (IC 95% [4,4-NA]) chez les patients qui ne présentaient pas de métastases cérébrales, et de 109 jours (IC 95% [81-NA]) soit 3,6 mois (IC 95% [2,7-NA]) pour les patients qui en avaient. (**Figure 27**)

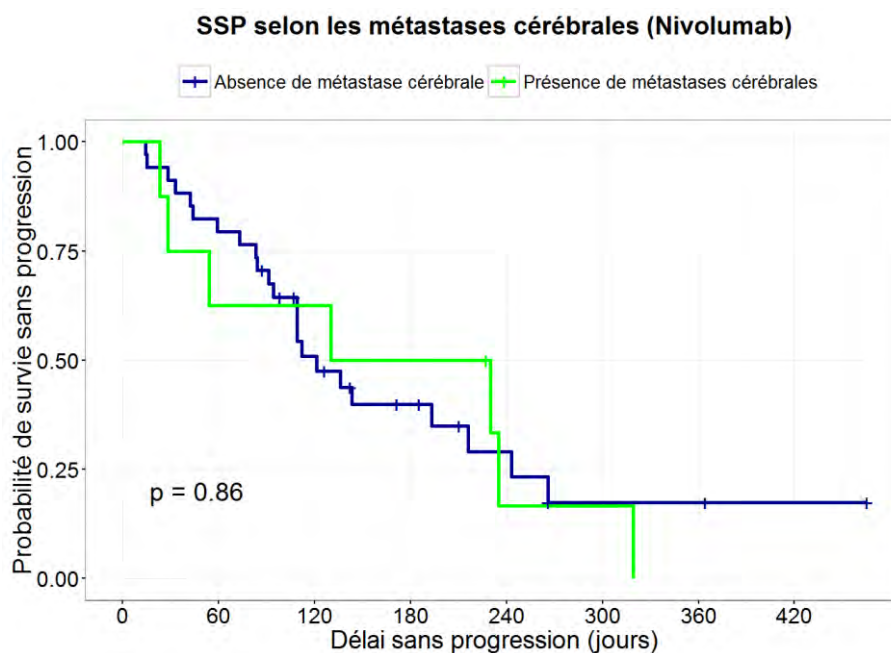


Figure 26 : survie sans progression des patients traités par nivolumab en oncodermatologie, selon la présence ou l'absence de métastases cérébrales à l'instauration du traitement.

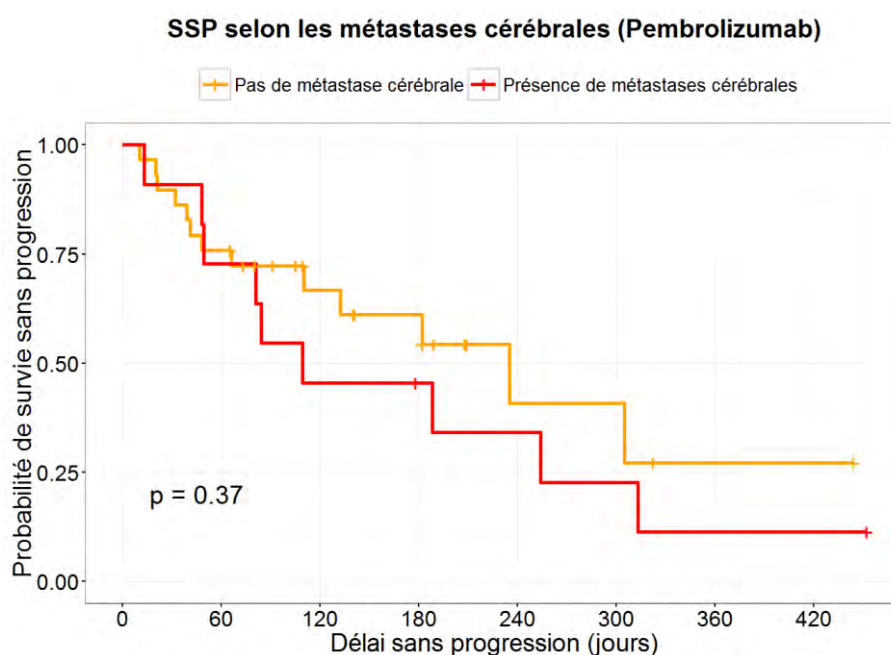


Figure 27 : survie sans progression des patients traités par pembrolizumab en oncodermatologie, selon la présence ou l'absence de métastases cérébrales à l'instauration du traitement.

Selon le statut mutationnel B-RAF

Quand on considère d'une part les patients traités par nivolumab et dont le génotypage ne retrouvait pas la mutation B-RAF et d'autre part ceux chez qui la mutation était retrouvée, quelle que soit la ligne de traitement, la survie sans progression n'est pas significativement différente dans les deux sous groupes ($p = 0,64$). Les médianes de survie sans progression sont de 143 jours (IC 95% [94-NA]) soit 4,8 mois (IC 95% [3,1-NA]) et de 115 jours (IC 95% [42-NA]) soit 3,8 mois (IC 95% [1,4-NA]) respectivement. (**Figure 28**)

L'absence de différence significative est retrouvée quand on compare de la même manière les patients traités par pembrolizumab ($p = 0,33$), avec une médiane de 235 jours (95% IC [132-NA]) soit 7,8 mois (IC 95% [4,4-NA]) et de 78,5 jours (IC 95% [32-NA]) soit 2,6 mois (IC 95% [1,1-NA]) respectivement. (**Figure 29**)

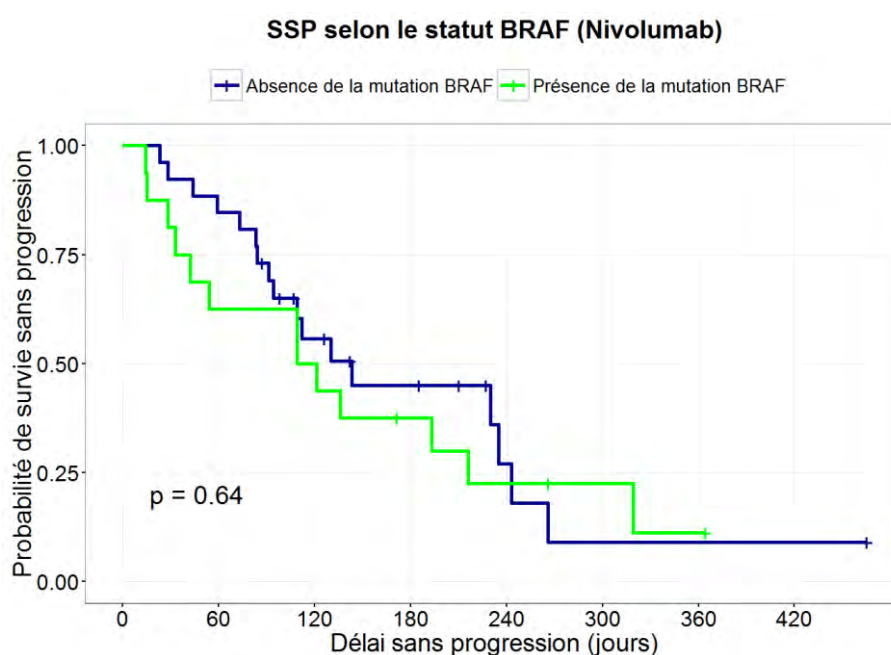


Figure 28 : survie sans progression des patients traités par nivolumab en oncodermatologie selon le statut mutationnel B-RAF

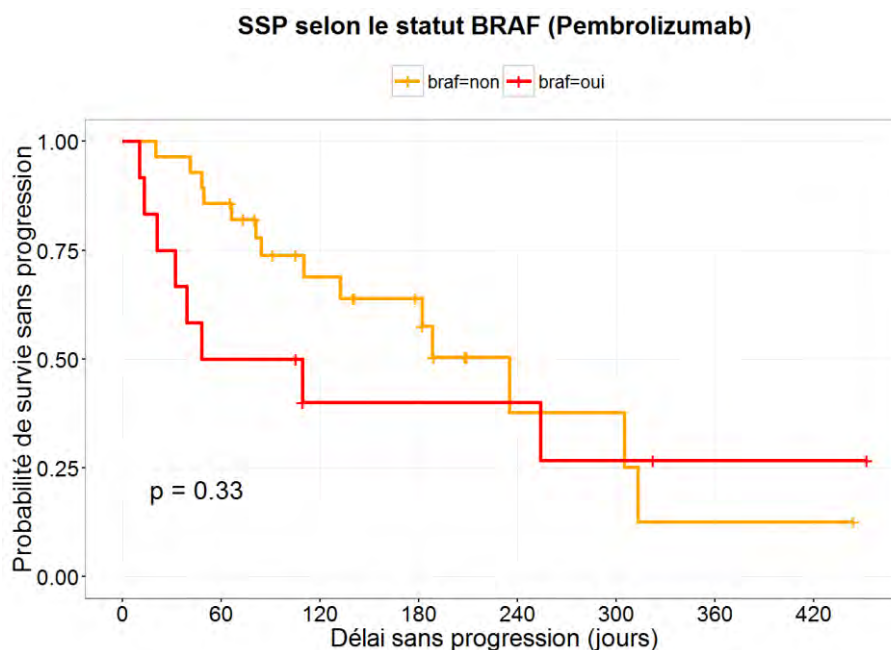


Figure 29 : survie sans progression des patients traités par pembrolizumab en oncodermatologie selon le statut mutationnel B-RAF

Selon la dose

Quand on sépare la population traitée par nivolumab en deux sous groupes en fonction de la dose moyenne reçue par cure, on constate qu'il n'y a pas de différence significative en termes de survie sans progression entre les patients traités avec une dose supérieure ou inférieure à la médiane des doses moyennes reçues (210 mg). ($p = 0,92$) (**Figure 30**)

Quand la dose moyenne par cure est inférieure à 210 mg, la médiane de survie sans progression est de 112 jours (95% IC [109-NA]) soit 3,7 mois (95% IC [3,6-NA]), contre 143 jours (IC 95% [73-319]) soit 4,8 mois (IC 95% [2,4-10,6]) en cas de supériorité.

Concernant le pembrolizumab, la médiane des doses moyennes reçues par cure est de 148 mg et la différence entre les sous-groupes n'est pas significative ($p = 0,52$). La médiane de survie sans progression est de 254 jours (IC 95% [84-NA]) soit 8,5 mois (IC 95% [2,8-NA]) pour les patients dont la dose moyenne par cure est inférieure à 148 mg et de 132 jours (IC 95% [109-NA]) soit 4,5 mois (IC 95% [3,6-NA]) quand la dose moyenne par cure est supérieure à 148 mg. (**Figure 31**)

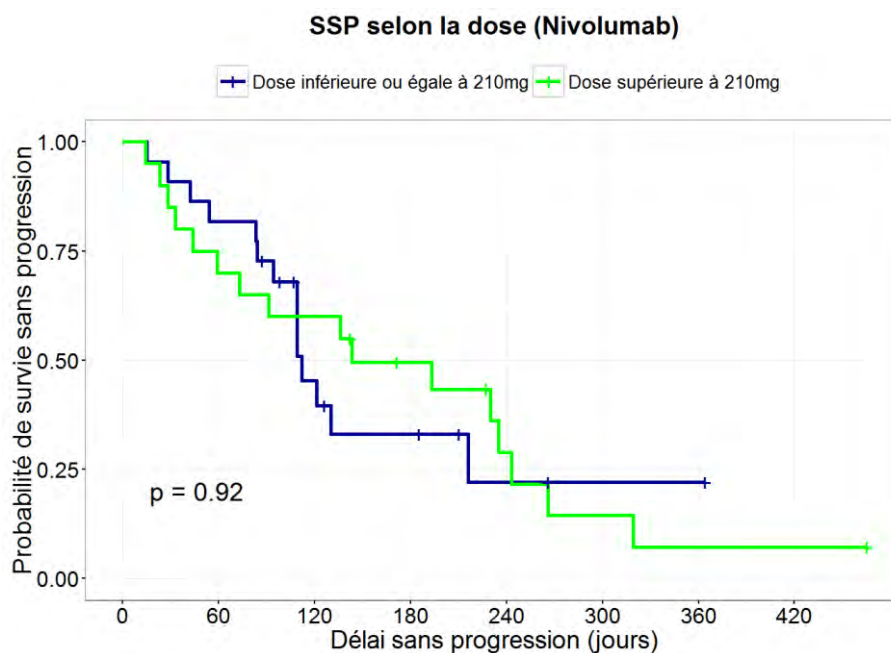


Figure 30 : survie sans progression des patients traités par nivolumab en oncodermatologie selon la dose moyenne par cure.

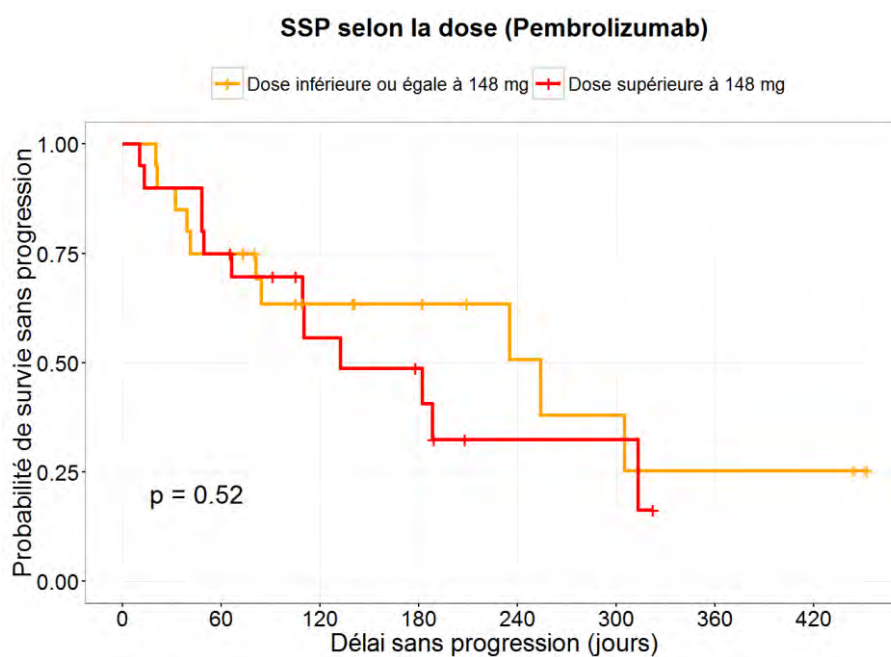


Figure 31: survie sans progression des patients traités par pembrolizumab en oncodermatologie selon la dose moyenne par cure.

Selon le nombre de toxicités

On observe une différence significative en termes de survie sans progression des patients traités par nivolumab, quand ils ont présenté aucune, une seule ou plusieurs toxicités ($p < 0,0001$). La médiane de survie sans progression est de 33 jours (IC 95% [28-NA]) soit 1,1 mois (IC 95% [0,9-NA]) pour les patients qui n'ont pas présenté de toxicité, 102 jours (IC 95% [83-NA]) soit 3,4 mois (IC 95% [2,8-NA]) pour ceux qui en ont eu qu'une seule, et 235 jours (IC 95% [136-NA]) soit 7,8 mois (IC 95% [4,5-NA]) pour ceux qui en ont au moins deux différentes. (*Figure 32*)

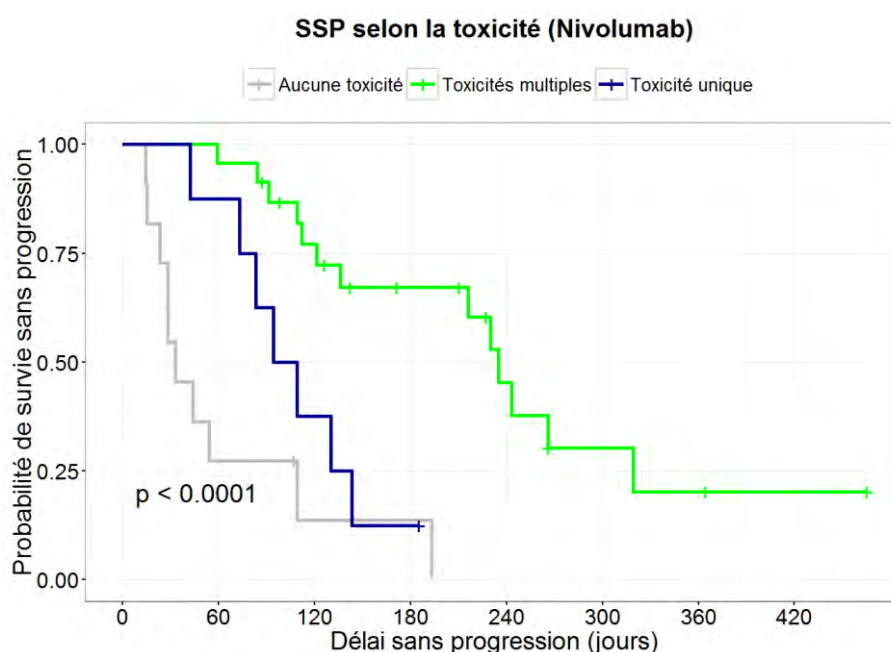


Figure 32 : survie sans progression des patients traités par nivolumab en oncodermatologie, en fonction du nombre de toxicités présentées.

Cette différence significative est retrouvée pour les patients traités par pembrolizumab ($p = 0,0019$). La médiane de survie sans progression était de 49 jours (IC 95% [39-NA], 235 jours (IC 95% [110-NA]) ou 305 jours (IC 95% [182-NA]) si les patients avaient présenté zéro, une ou plusieurs toxicités. (*Figure 33*)

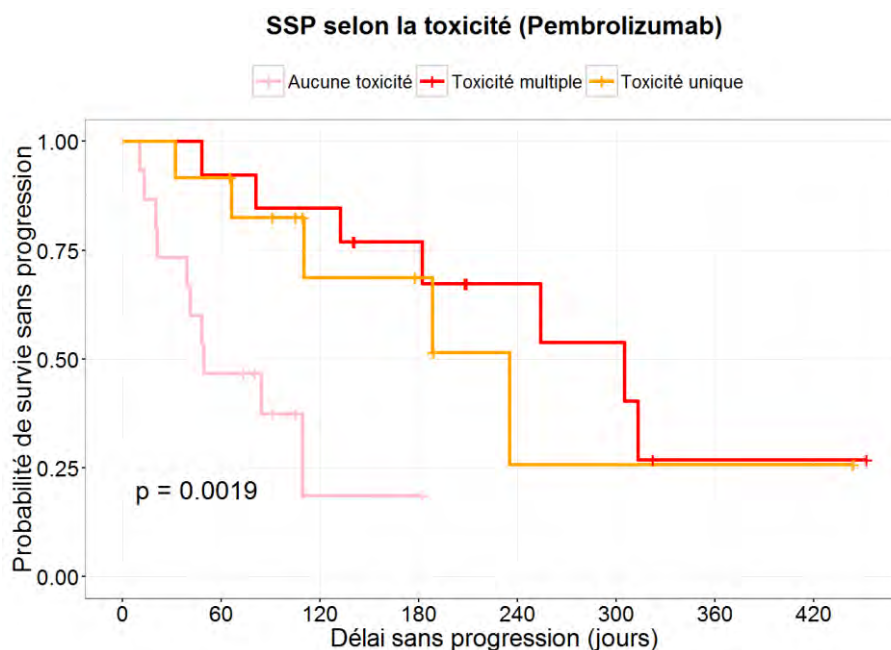


Figure 33 : survie sans progression des patients traités par pembrolizumab en oncodermatologie, en fonction du nombre de toxicités présentées.

Un modèle de Cox a été réalisé pour l'analyse en multivariée des données. Ont été pris en compte le stade de la maladie à l'instauration du traitement, le score OMS et le nombre de toxicités exprimées pendant le traitement. Les résultats montrent que la différence significative observée lors de la comparaison des survies sans progression en fonction du nombre de toxicités persiste après ajustement, quand les patients sont traités par nivolumab ($p = 1,63.10^{-5}$) ou pembrolizumab ($p = 0,030$).

3.2.2.5 Analyse à posteriori en sous-groupes des survies globales

Selon la ligne de traitement

La survie globale ne diffère pas significativement entre les patients traités en première, deuxième ou troisième ligne et plus, que ce soit pour les patients traités par nivolumab ($p = 0,99$) ou par pembrolizumab. ($p = 0,54$)

Les médianes de survie globale respectives sont de 176 jours (IC 95% [153-NA]) soit 5,9 mois (IC 95% [5,1-NA]) en première ligne de traitement par nivolumab, de 264 jours (IC 95% [129-NA]) soit 8,8 mois (IC 95% [4,3-NA]) en deuxième ligne et de 259 jours (IC 95% [62-NA]) soit 8,6 mois (IC 95% [2,1-Na]) en troisième ligne ou plus (**Figure 34**).

Pour les patients traités par pembrolizumab, la médiane de survie globale n'est pas atteinte (IC 95% [197 jours -NA] soit [6,6 mois-NA]) en première ligne, de 364 jours (IC 95% [111-NA]) soit 12,1mois (IC 95% [3,7-NA]) en deuxième ligne et de 103 jours (IC 95% [52-NA]) soit 3,4 mois (IC 95% [1,7-NA]) en troisième ligne ou plus. (**Figure 35**).

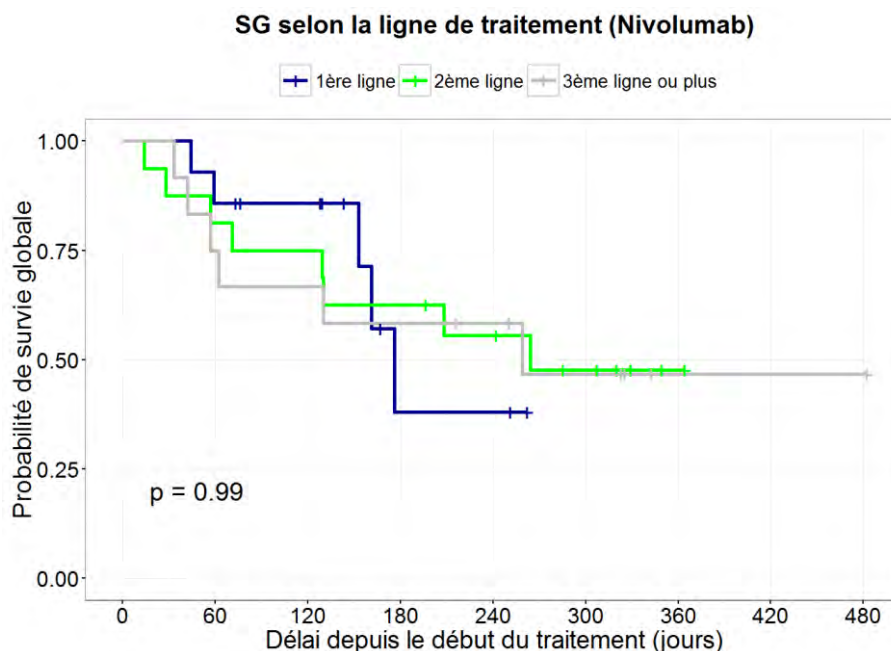


Figure 34 : survie globale des patients traités par nivolumab en oncodermatologie, selon la ligne de traitement.

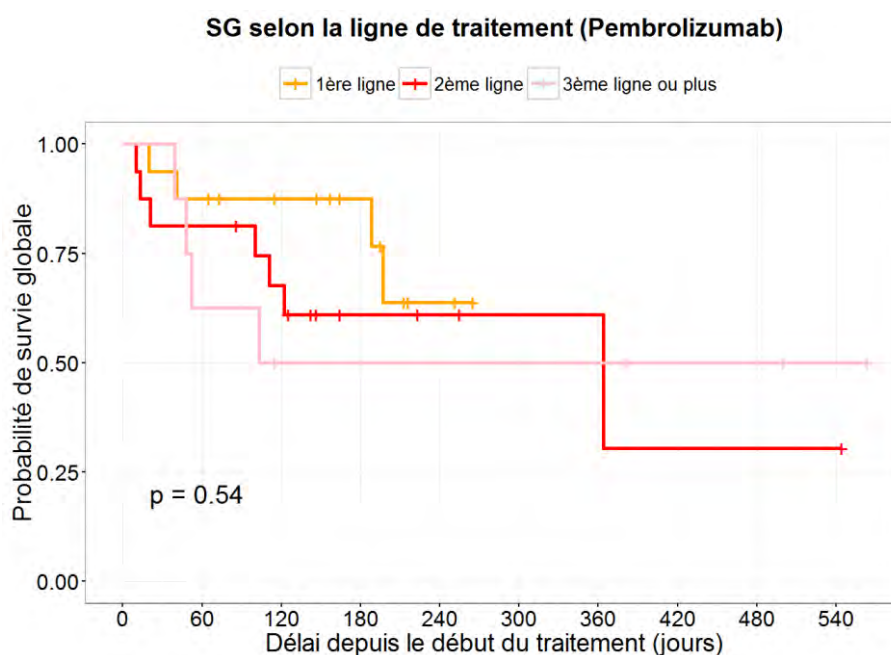


Figure 35 : Survie globale des patients traités par pembrolizumab en oncodermatologie, selon la ligne de traitement.

Selon l'état général des patients

Une différence significative est retrouvée en termes de survie globale pour les patients traités par nivolumab ($p = 0,023$) et par pembrolizumab ($p < 0,0001$) en fonction de leur état général.

La médiane de survie globale des patients sous nivolumab est non atteinte (IC 95% [176 jours -NA] soit [5,9 mois-NA]) en cas d'OMS égal à 0 ou 1, et de 100 jours (IC 95% [57-NA]) soit 3,3 mois (IC 95% [1,9-NA]) en cas d'OMS égal à 2 ou 3. **(Figure 36)**

La médiane de survie globale des patients sous pembrolizumab est non atteinte (IC 95% [132-NA] soit [4,4 mois-NA]) en cas d'OMS égal à 0 ou 1, et de 30 jours (IC 95% [10-NA]) soit 1,0 mois (IC 95% [0,33-NA]) en cas d'OMS égal à 2 ou 3. **(Figure 37)**

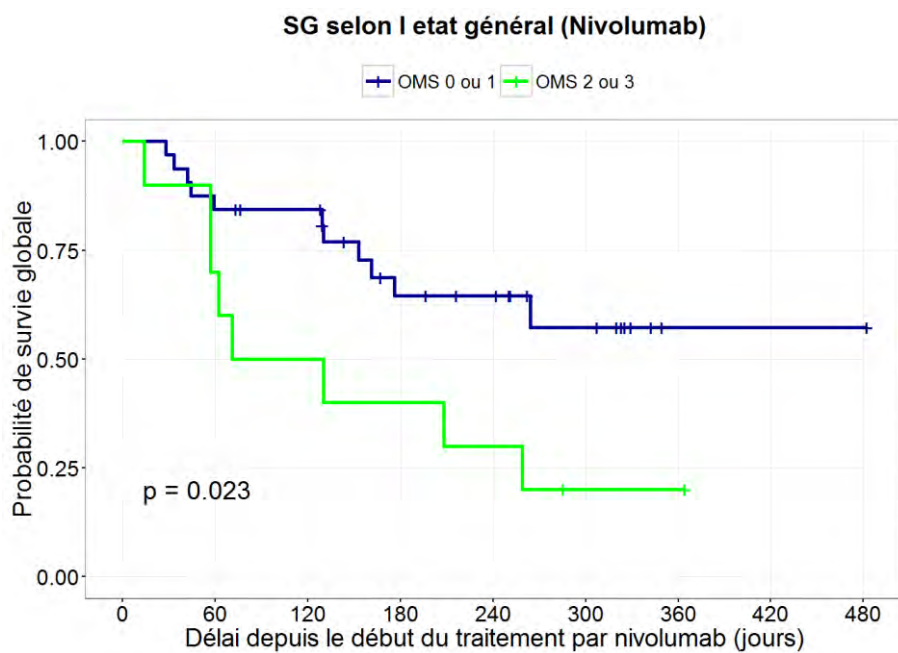


Figure 36 : Survie globale des patients traités par nivolumab en oncodermatologie, selon l'état général des patients.

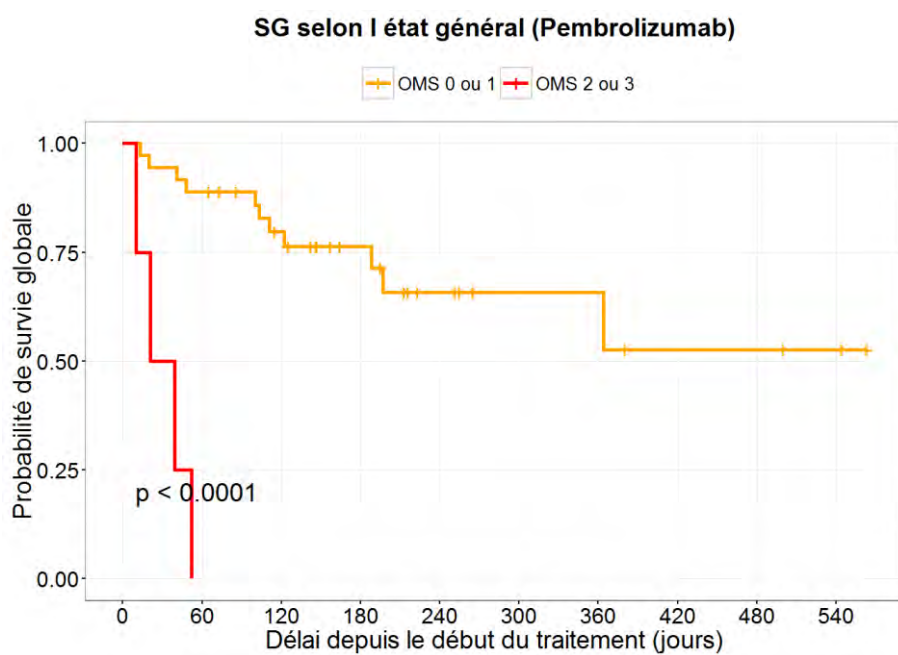


Figure 37 : Survie globale des patients traités par pembrolizumab en oncodermatologie, selon l'état général des patients.

Selon le stade de la maladie

La survie globale en fonction du stade de la maladie à l'instauration du traitement est significativement différente sous nivolumab ($p = 0,034$), avec une médiane non atteinte pour les patients dont la maladie est de stade IIIC ou IVb et de 208 jours (IC 95% [130-NA]) soit 6,9 mois (IC 95% [4,3-NA]) pour le stade IVc. (**Figure 38**).

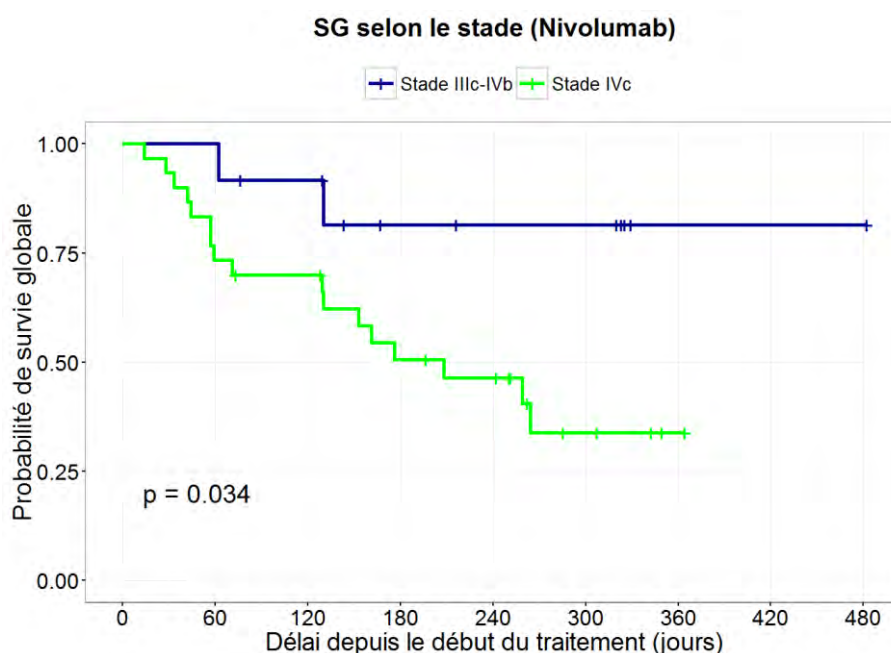


Figure 38 : survie globale des patients traités par nivolumab en oncodermatologie selon le stade de la maladie à l'instauration du traitement

Cette différence significative n'est pas retrouvée pour les patients traités par pembrolizumab ($p = 0,17$), la médiane de survie sans progression étant alors de 364 jours (IC 95% [364-NA]) soit 12,1 mois (IC 95% [12,1-NA]) pour les stades IIIC à IVb contre 197 jours (IC 95% [103-NA]) soit 6,6 mois (IC 95% [3,4-NA]) pour le stade IVc. (**Figure 39**)

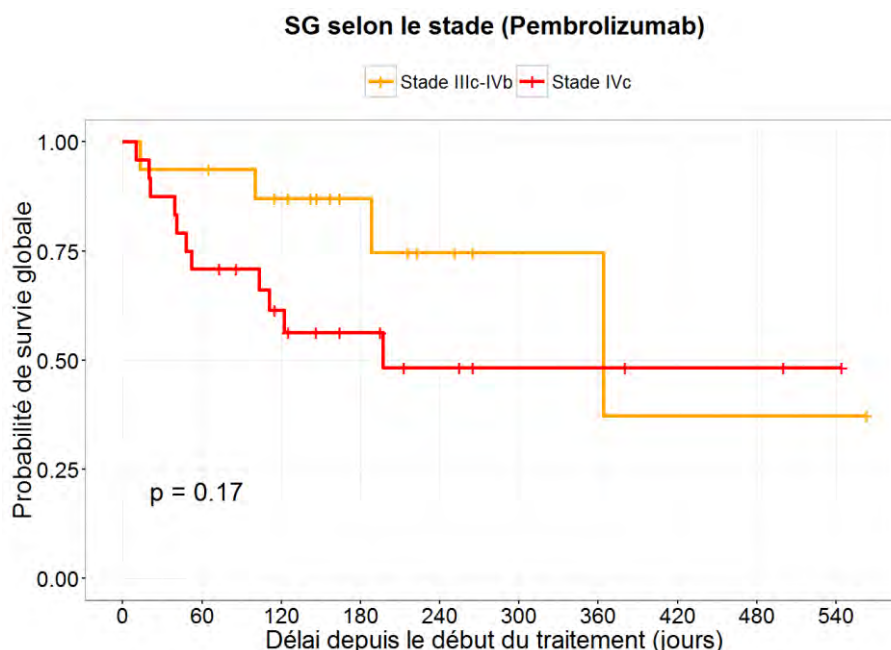


Figure 39 : survie globale des patients traités par pembrolizumab selon le stade de la maladie à l'instauration du traitement

Selon la présence ou l'absence de métastases cérébrales

Concernant les patients traités par nivolumab et qui ne présentaient pas de métastases cérébrales à l'instauration du traitement, la médiane de survie globale est non atteinte (IC 95% [161 jours - NA] soit [5,4 mois -NA]) et de 197 jours (IC 95% [71-NA]) soit 6,6 mois (IC 95% [2,4-NA]) pour ceux qui en possédaient. Les médianes ne sont pas significativement différentes dans les deux sous-groupes ($p = 0,53$). (**Figure 40**)

L'absence de différence significative est retrouvée pour les patients traités par pembrolizumab ($p = 0,34$), avec une médiane non atteinte chez les patients qui ne présentaient pas de métastases cérébrales (IC 95% [197 jours -NA] soit [6,6 jours -NA]), et de 188 jours (IC 95% [103-NA]) soit 6,3 mois (IC 95% [3,4-NA]) pour les patients qui en avaient. (**Figure 41**)

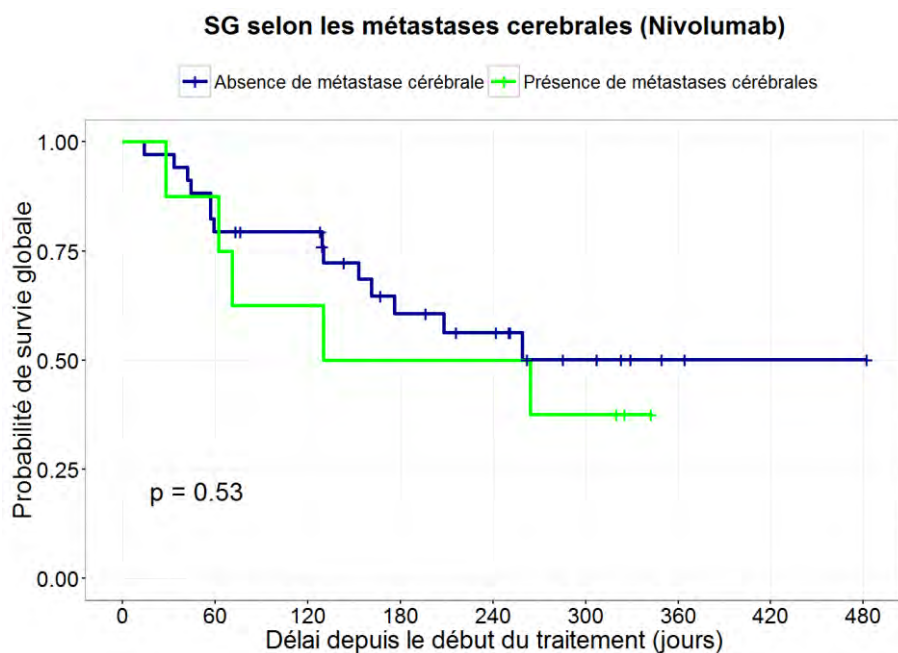


Figure 40 : survie globale des patients traités par nivolumab en oncodermatologie, selon la présence ou l'absence de métastases cérébrales à l'instauration du traitement.

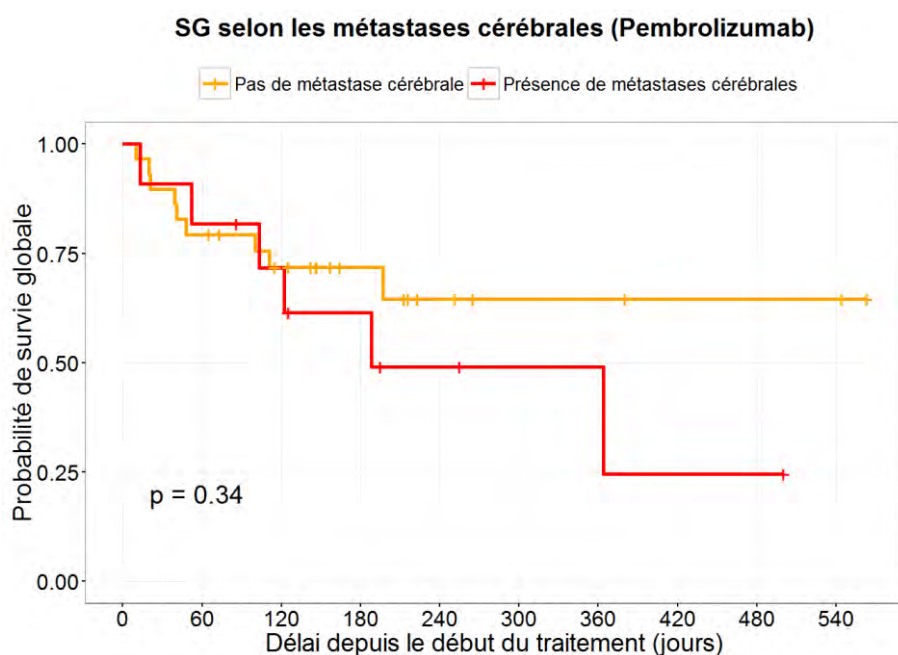


Figure 41 : survie globale des patients traités par pembrolizumab en oncodermatologie, selon la présence ou l'absence métastases cérébrales à l'instauration du traitement.

Selon le statut mutationnel B-RAF

Quand on considère d'une part les patients traités par nivolumab dont le génotype ne présentait pas la mutation B-RAF et d'autre part ceux chez qui la mutation était retrouvée, quelque soit la ligne, la survie globale n'est pas significativement différente dans les deux sous groupes ($p = 0,23$). Les médianes sont non atteinte (IC 95% [161 jours-NA] soit [5,4 mois-NA]) et de 208 jours (IC 95% [57-NA]) soit 6,9 mois (IC 95% [1,9-NA]) respectivement. (**Figure 42**)

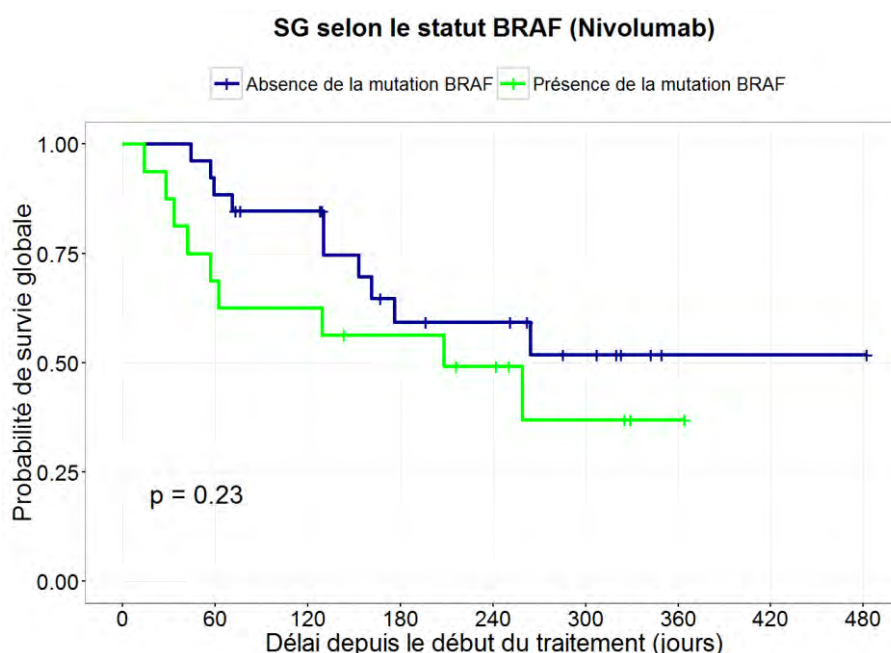


Figure 42 : survie globale des patients traités par nivolumab en oncodermatologie selon le statut mutationnel B-RAF.

Dans les mêmes conditions, l'absence de différence significative est aussi retrouvée pour la survie globale des patients traités par pembrolizumab ($p = 0,34$), avec une médiane de 364 jours (IC 95% [197-NA]) soit 12,0 mois (IC 95% [6,6-NA]) et de 100 jours (IC 95% [39-NA]) soit 3,3 mois (IC 95% [1,3-NA]) respectivement. (**Figure 43**)

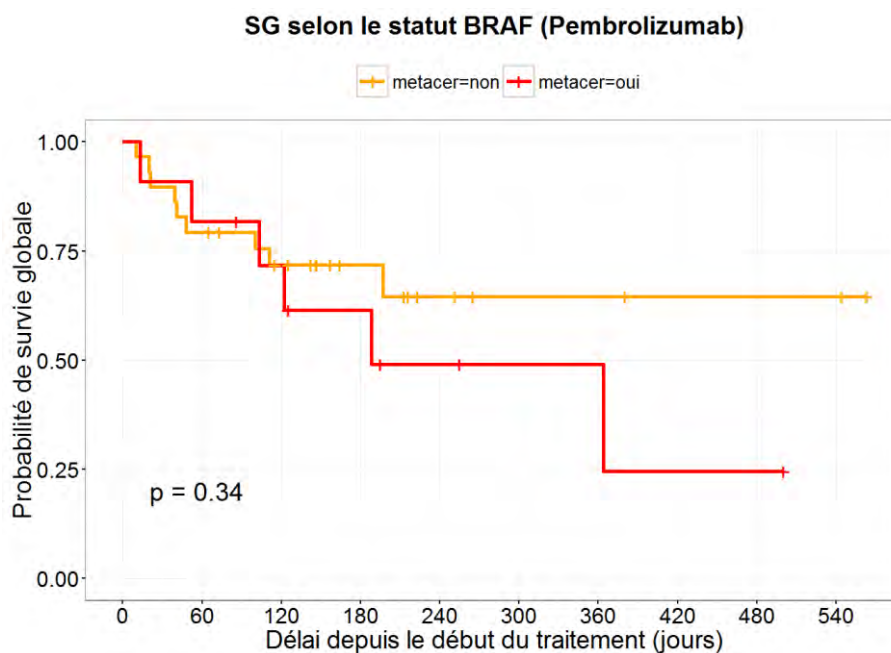


Figure 43: survie globale des patients traités par pembrolizumab en oncodermatologie selon le statut mutationnel B-RAF.

Selon la dose

Quand on sépare la population traitée par nivolumab en deux sous groupes en fonction de la dose moyenne reçue par cure, on constate qu'il n'y a pas de différence significative en termes de survie globale selon que les patients aient été traités avec une dose supérieure ou inférieure à la médiane (210mg). ($p = 0,94$) (**Figure 44**)

Pour les patients dont la dose moyenne par cure administrée était inférieure à 210 mg, la médiane de survie globale est non atteinte (IC 95% [130 jours -NA] soit [4,3 mois -NA]). Elle est de 264 jours (IC 95% [153-NA]) soit 8,8 mois (IC 95% [5,1-NA]) pour ceux dont la dose moyenne par cure était supérieure à 210 mg.

Concernant le pembrolizumab, la médiane des doses moyennes est de 148 mg et la différence entre les sous-groupes est non significative ($p = 0,43$). La médiane de survie globale est non atteinte (IC 95% [122 jours -NA] soit [4,1 mois-NA]) quand la dose moyenne par cure était inférieure à 148 mg et de 364 jours (IC 95% [188-NA]) soit 12,0 mois (IC 95% [6,2-NA]) quand elle était supérieure à 148 mg. (**Figure 45**)

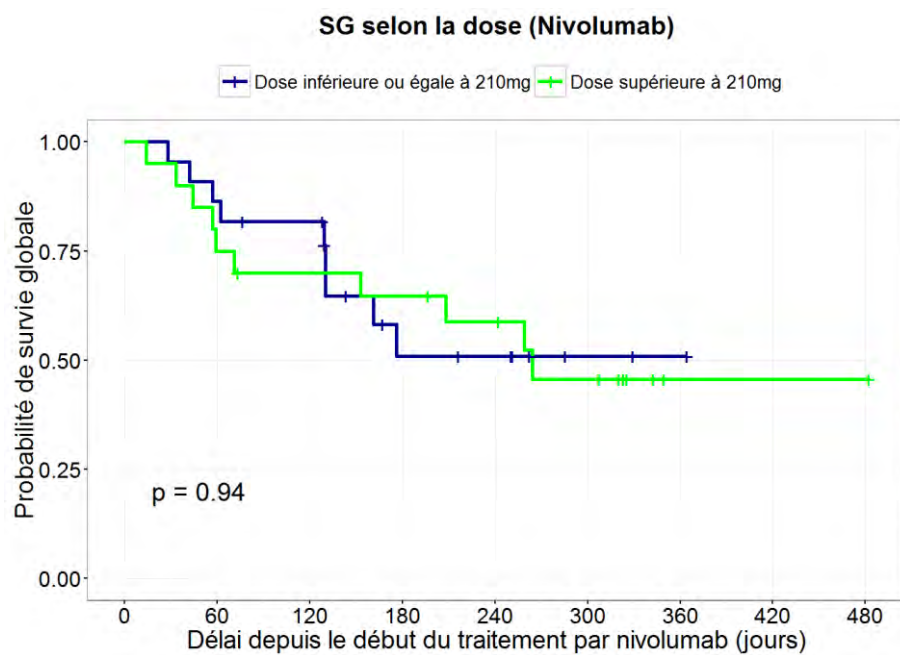


Figure 44 : survie globale des patients traités par nivolumab en oncodermatologie, selon la dose moyenne par cure

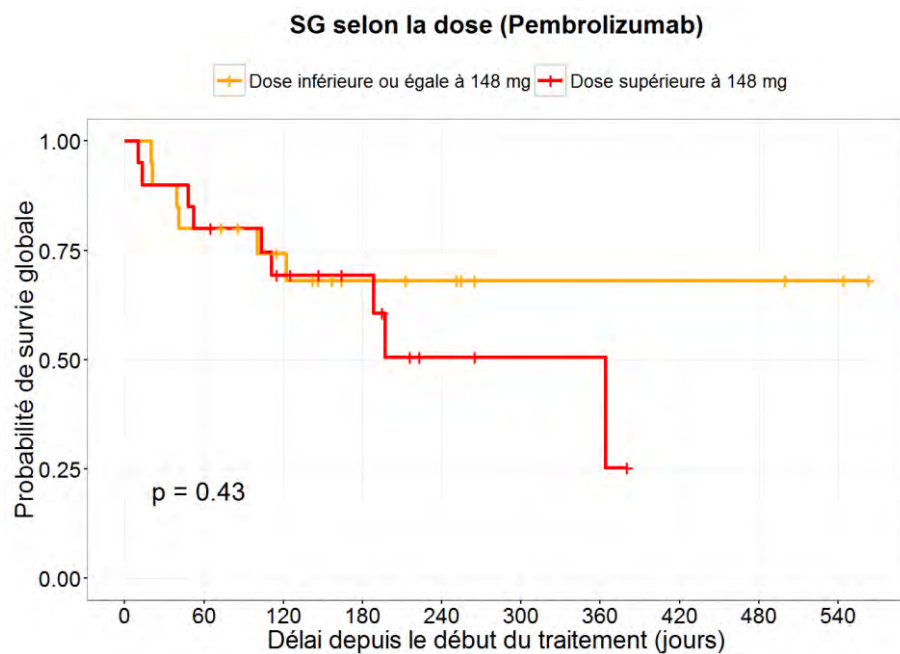


Figure 45 : survie globale des patients traités par pembrolizumab en oncodermatologie, selon la dose moyenne par cure

Selon le nombre de toxicités

La survie globale diffère significativement en fonction du nombre de toxicités observées chez les patients traités par nivolumab ($p < 0,0001$) (**Figure 46**) et par pembrolizumab ($p = 0,013$) (**Figure 47**).

Pour les patients traités par nivolumab, la médiane est de 57 jours (IC 95% [44-NA]) soit 1,9 mois (IC 95% [1,5-NA]) s'ils n'avaient pas présenté d'effet indésirable, 176 jours (IC 95% [130-NA]) soit 5,9 mois [4,3-NA]) s'ils en avaient présenté un, et non atteinte (IC 95% [264 jours-NA] soit [8,8 mois – NA]) s'ils en avaient présenté plusieurs.

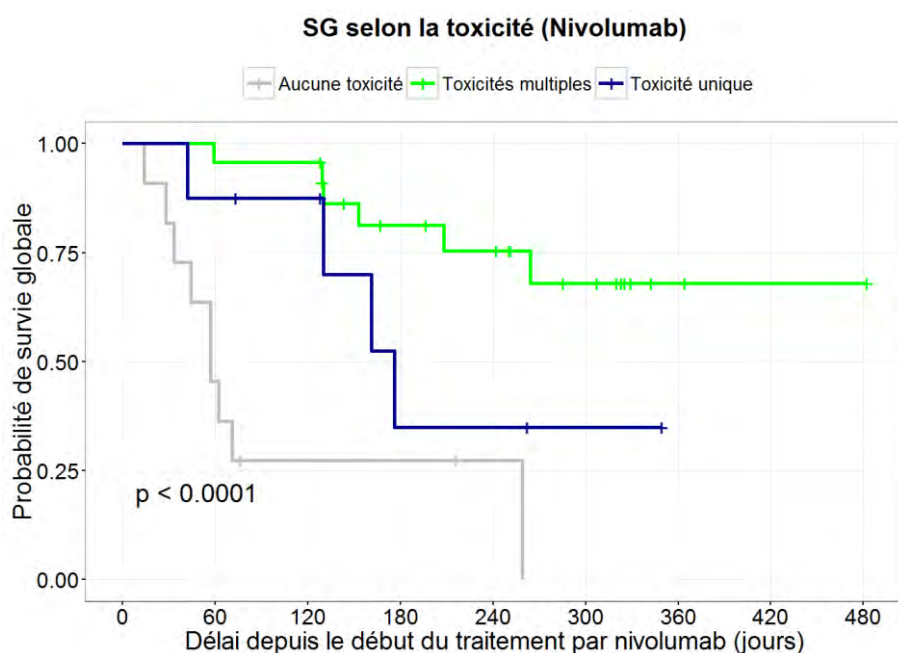


Figure 46 : survie globale des patients traités par nivolumab en oncodermatologie, en fonction du nombre de toxicités présentées

Pour les patients traités par pembrolizumab, la médiane est de 52 jours (IC 95% [39-NA]) soit 1,7 mois (IC 95% [1,3-NA]) s'ils n'avaient pas présenté d'effet indésirable, non atteinte (IC 95% [188 jours -NA] soit [6,2 mois –NA])) s'ils en avaient présenté un, et non atteinte (IC 95% [364-NA] soit [12,0-NA]) s'ils en avaient présenté plusieurs.

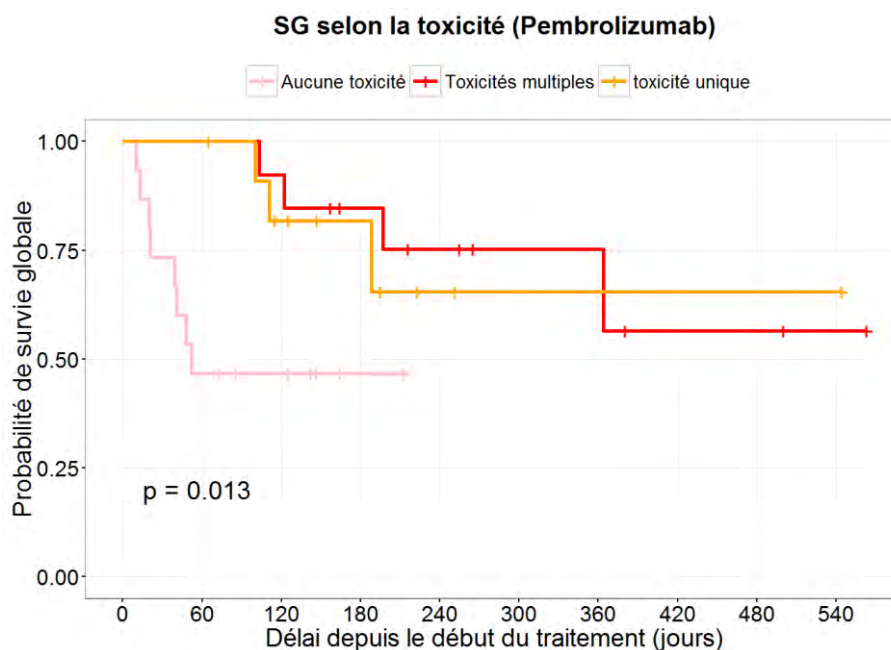


Figure 47: survie globale des patients traités par pembrolizumab en oncodermatologie, en fonction du nombre de toxicités présentées.

Un modèle de Cox a été réalisé pour l'analyse en multivariée des données. Ont été pris en compte le stade de la maladie à l'instauration du traitement, le score OMS et le nombre de toxicités exprimées pendant le traitement. Les résultats montrent que la différence significative observée lors de la comparaison des survies globales, reste significative uniquement quand il s'agit d'un traitement par nivolumab ($p = 8,49.10^{-4}$), pour le pembrolizumab il est observée une simple tendance à la différence ($p = 0.19$).

3.3 Résultats en oncologie thoracique

3.3.1 *Caractéristiques des patients traités en oncologie thoracique*

Au total, 69 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules ont été suivis. Il s'agissait de 27 femmes et 42 hommes. L'âge médian était de 63 ans. La plupart des patients avaient un score oms de 1 et ne présentaient pas de métastases cérébrales. Le type histologique le plus fréquemment rencontré était l'adénocarcinome. Le génotypage ne retrouvait généralement aucune mutation quand elles étaient recherchées. **(Tableau 8).**

La moitié des patients (n = 34) a bénéficié de l'ATU de cohorte. Parmi les 7 patients dont le traitement par nivolumab a été instauré malgré le score OMS supérieur à 2, 4 patients avaient bénéficié de l'ATU de cohorte. Parmi les 13 patients dont le traitement par nivolumab a été instauré malgré la présence de métastases cérébrales asymptomatiques, 5 avaient bénéficié de l'ATU de cohorte.

Tableau 8 : caractéristiques des patients à l'instauration du traitement par nivolumab

	Nivolumab (n = 69)
Sexe – N (%)	
Homme	42 (60,9)
Femme	27 (39,1)
Age (années)	
Médiane	63
Ecart interquartile	57-68
Histologie – N (%)	
Adénocarcinome	48 (69,6)
Carcinome épidermoïde	14 (20,3)
Carcinome Neuro-endocrine	3 (4,3)
Carcinome basaloïde	2 (3,0)
Carcinome sarcomatoïde	1 (1,4)
Carcinome indifférencié	1 (1,4)
Métastases cérébrales – N (%)	
Présence	13 (18,8)
Absence	56 (81,2)
Score OMS	
0	13 (18,8)
1	49 (71,0)
2	6 (8,7)
3	1 (1,4)
Ligne de traitement	
2	17 (24,6)
3 et plus	52 (75,4)
Tabagisme actif ou sevré – N (%)	58 (84,1)
Statut mutationnel – N (%)	
ALK +	1 (1,4)
ALK-	50 (72,5)
ALK inconnu	18 (26,1)
EGFR+	3 (4,3)
EGFR-	51 (73,9)
EGFR inconnu	15 (21,7)
KRAS +	18 (26,1)
KRAS –	32 (46,4)
KRAS inconnu	19 (27,5)
B-RAF +	1 (1,4)
B-RAF –	48 (69,6)
B-RAF inconnu	20 (29,0)
Ros +	0 (0,0)
Ros –	19 (27,5)
Ros inconnu	50 (72,5)

3.3.2 Description des modalités de traitement

3.3.2.1 Lignes de traitement

A l'instauration du traitement par nivolumab, tous les patients avaient déjà reçu au moins une première ligne de traitement, à base de sels de platine (P) et d'une autre molécule associée, en général le pemetrexed ou la vinorelbine. (**Figure 48**)

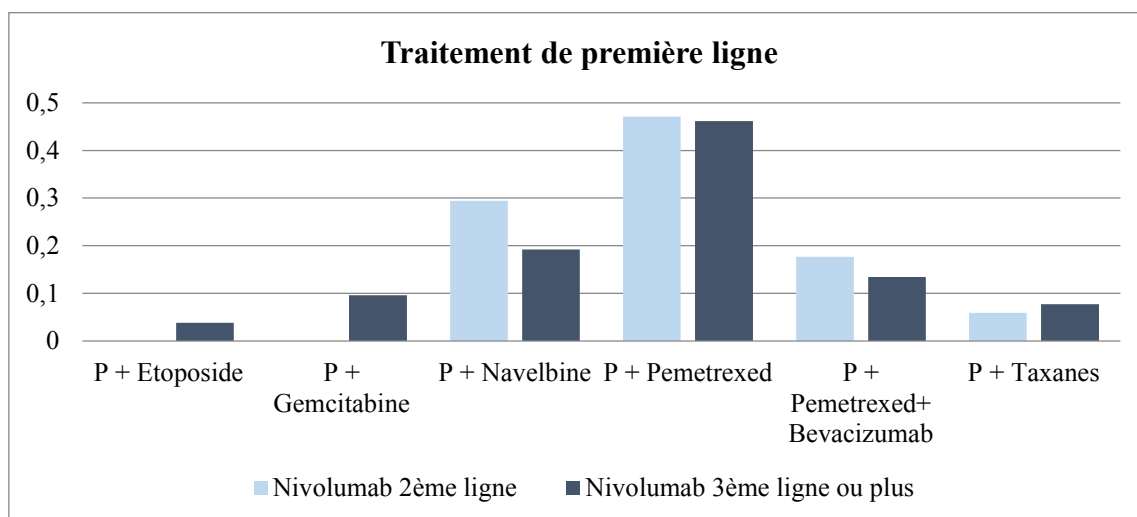


Figure 48 : molécules utilisées en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules quand le nivolumab était utilisé en deuxième ligne.

Quand le nivolumab était prescrit en troisième ligne de traitement ou plus, les patients avaient reçu une deuxième ligne qui était généralement à bases de taxanes (**Figure 49**).

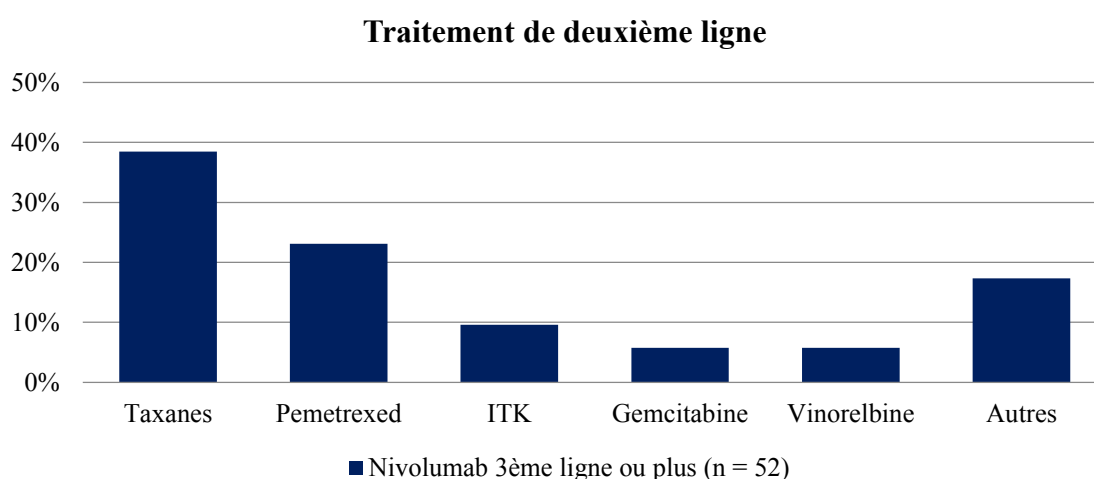


Figure 49 : molécules utilisées en deuxième ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules quand le nivolumab était utilisé en 3ème ligne ou plus.

Une ligne de traitement a été instaurée après traitement par nivolumab chez 25 patients. En général, il s'agissait de vinorelbine ou gemcitabine. (**Figure 50**)

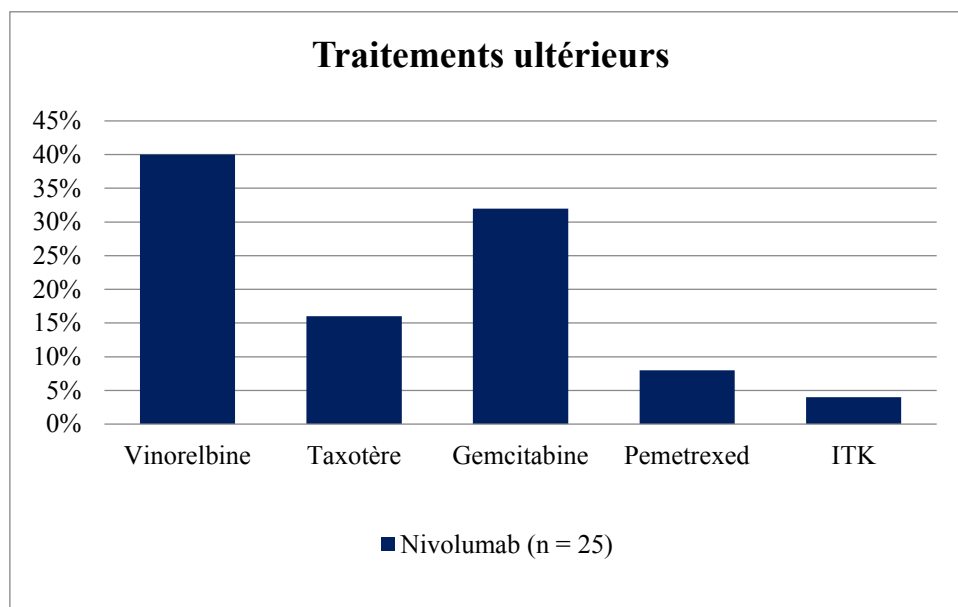


Figure 50 : type de traitement ultérieur prescrit après traitement par nivolumab en oncologie thoracique

3.3.2.2 Doses prescrites

Le nivolumab était prescrit à la dose de 3mg/kg tous les 15 jours. La dose médiane observée par cure est de 205 mg. (**Figure 51**) La dose cumulée médiane est de 860 mg à la date de point. (**Figure 52**). La dose-intensité relative observée rapportée à la dose-intensité théorique (3mg/kg toutes les 2 semaines) atteint une médiane de 109% [100-130].

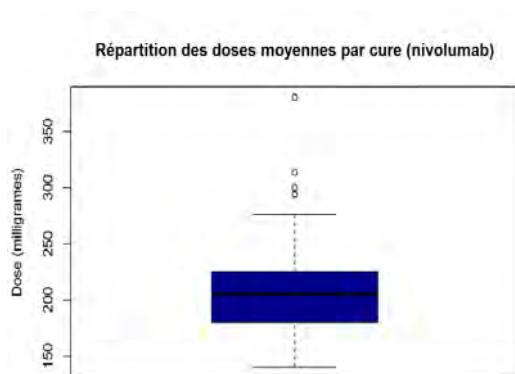


Figure 51 : répartition des doses moyennes par cure de traitement par nivolumab en oncologie thoracique

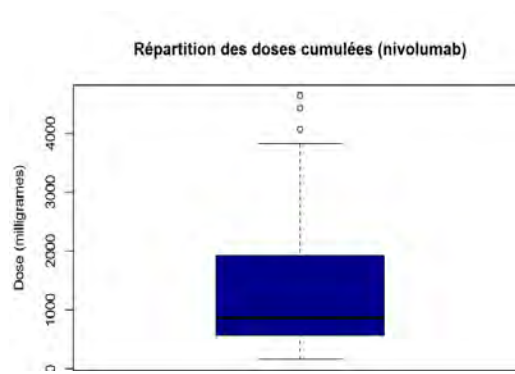


Figure 52 : répartition des doses cumulées par patient traité par nivolumab en oncologie thoracique

3.3.2.3 Durée du traitement

La durée médiane de suivi est de 4,8 mois. La durée médiane de traitement est de 1,9 mois. Le nombre médian de cures est 4,0. La cause d'arrêt principale était la progression. (*Tableau 9*)

Tableau 9 : description des durées de traitement et de suivi

Nivolumab (n = 69)	
Durée du suivi (mois)	
Minimale	0,4
Médiane	4,8
Maximale	9,3
Durée du traitement (mois)	
Médiane	1,9
Maximale	9,3
Motif d'arrêt du traitement – N (%)	
Progression	34 (75,6)
Décès	4 (8,9)
Toxicité	6 (1,3)
Surinfection	1 (2,2)

Quand on considère la période qui a suivi la mise en place de la fiche d'accès au traitement, c'est-à-dire 1^{er} septembre 2015 au 31 janvier 2016, le nivolumab a été instauré chez 40 patients. Sur cette période de 5 mois, on obtient un cumul de 96 mois en oncologie thoracique.

3.3.1 *Données de toxicités*

Parmi les 69 patients traités par nivolumab en oncologie thoracique, 43 ont présenté au moins un effet indésirable. Il s'agissait plus fréquemment de patients traités en troisième ligne ou plus, en bon état général. 20 patients en ont présenté un seul, 9 en ont présenté deux et 13 en ont présenté trois ou plus. (*Tableau 10*)

En moyenne, il était administré une dose par cure de 211 mg chez les patients qui n'avaient pas eu de toxicité, de 218 mg chez ceux qui en avaient présenté une seule et de 198 mg chez ceux qui en avaient présenté au moins deux.

Tableau 10 : caractéristiques des patients ayant présenté au moins un effet indésirable sous nivolumab en oncologie thoracique

	Nivolumab
Population générale	(n = 69)
Patient ayant présenté au moins 1 effet indésirable - N (%)	43 (62,3)
Nombre d'effet indésirable par patient (%)	
1	20 (29,0)
2	9 (13,0)
3	8 (11,6)
4	4 (5,8)
>4	1 (1,4)
Patients ayant présenté au moins un effet indésirable	(n = 43)
Sexe – N (%)	
H	22 (51,1)
F	21 (48,8)
Age médian (ans)	62,5
Ligne – N (%)	
2	7 (16,3)
3 ou plus	36 (83,7)
Statut prescription – N (%)	
AMM	21 (48,8)
ATU	22 (51,1)
OMS – N (%)	
0 ou 1	37 (86,0)
2 ou 3	6 (14,0)
Statut tabagique actif ou sevré – N (%)	35 (81,4)
Nombre de toxicité observée chez les patients –N (%)	
Unique	20 (46,3)
Multiple	23 (53,4)
Meilleure réponse observée – N (%)	
Réponse partielle	16 (37,2)
Maladie stable	5 (11,6)
Progression	22 (51,2)

Les effets indésirables les plus fréquents étaient l'asthénie, les toxicités endocriniennes, respiratoires, digestives ou cutanées. (*Tableau 11*)

Tableau 11 : description des toxicités présentées sous nivolumab en oncologie thoracique

Nivolumab (n = 69)	
EI les plus fréquents : patients ayant exprimé l'Effet indésirable - N (%)	
Asthénie	26 (37,7)
Endocrinienne (hyper ou hypothyroïdie, hypophysite)	9 (13,0)
Toxicité respiratoire (dyspnée, toux)	9 (13,0)
Diarrhées (tous grades), colites	4 (5,7)
Toxicité cutanée	4 (5,7)

Le délai d'apparition des toxicités les plus fréquentes est généralement faible. Au bout de 90 jours, plus de 80% des toxicités digestives, endocriniennes et respiratoires se sont déjà déclarées. La toxicité cutanée semble avoir un délai d'apparition plus grand, avec seulement 40% des toxicités de ce type déclarées dans les trois premiers mois. (*Figure 53*)

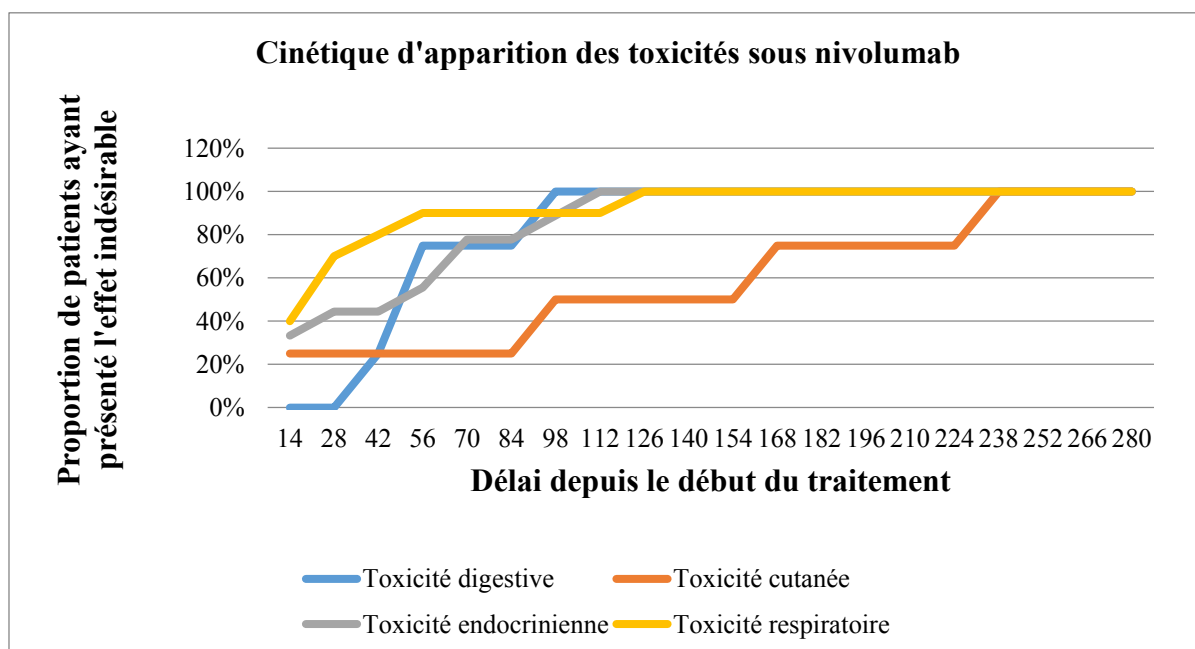


Figure 53 : cinétique d'apparition des toxicités sous nivolumab en oncologie thoracique

Parmi les patients qui avaient présenté une ou plusieurs toxicités, cinq ont présenté une toxicité grave (définie par une toxicité ayant nécessité l'arrêt définitif du traitement). Il s'agissait d'homme ou de femme, traité en deuxième ou troisième ligne par nivolumab, et plus fréquemment avec une ATU. Aucun de ces patients n'avait de métastases cérébrales, la majorité d'entre eux étaient en bon état général. Trois d'entre eux n'ont pas été répondeurs au traitement, deux ont présenté une réponse partielle. Il s'agissait en général de patients qui avaient présenté plus d'une seule toxicité. (*Tableau 12*)

Tableau 12 : caractéristiques des patients traités par nivolumab qui ont présenté une toxicité grave en oncologie thoracique

	Nivolumab (n = 5)
Sexe- N (%)	
H	2 (40)
F	3 (60)
Age médian (ans)	64
Ligne	
2	2 (40)
3	3 (60)
Statut prescription – N (%)	
AMM	1 (25)
ATU	4 (75)
Métastases cérébrales – N (%)	
oui	0 (0)
non	5 (100)
OMS – N (%)	
0 ou 1	4 (75)
2 ou 3	1 (25)
Statut tabagique actif ou sevré – N(%)	4 (75)
Meilleure réponse observée – N (%)	
Progression	3 (60)
Réponse partielle	2 (40)
Nombre de toxicités	
Multiple	4 (75)
Unique	1 (25)

Les toxicités graves observées étaient variables (deux colites, une insuffisance rénale, une hyperthyroïdie, et une cholestase hépatique). (*Tableau 13*)

Tableau 13 : caractéristiques des toxicités graves observées chez les patients traités par nivolumab en oncologie thoracique

	Nivolumab (n = 5)
Délai médian d'apparition (jours)	52
Type de toxicité – N (%)	
Digestive (colites)	2 (40)
Pneumopathie interstitielle	0
IR	1 (20)
Endocrinienne	1 (20)
Hépatique	1 (20)
Conséquence – N(%)	
Arrêt de traitement	5 (100)

3.3.1 Efficacité

3.3.1.1 Survie sans progression

Considérant l'ensemble des patients traités par nivolumab en oncologie thoracique, la médiane de survie sans progression est de 72 jours (IC 95% [60-136]) soit 2,4 mois (IC 95% 2,0-4,5]). (**Figure 54**)

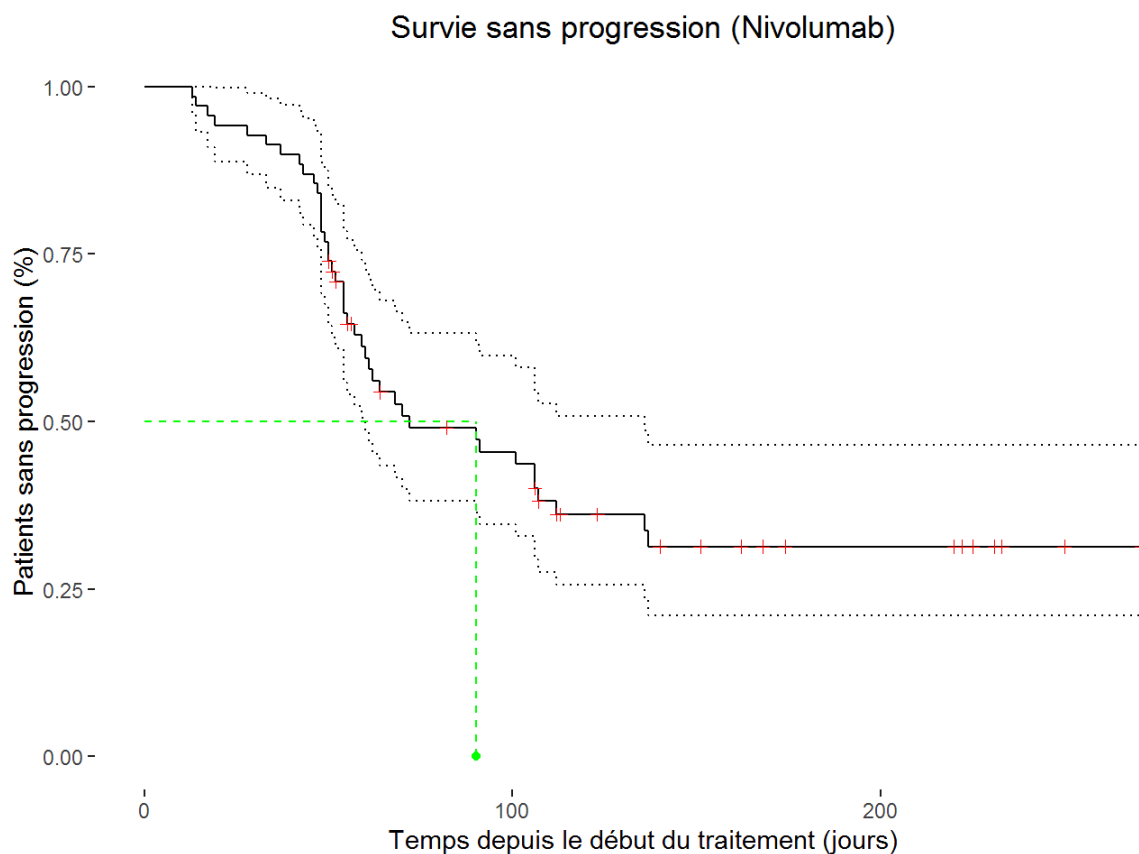


Figure 54: survie sans progression des patients traités par nivolumab en oncologie thoracique

3.3.1.2 Survie globale

La médiane de survie globale n'était pas atteinte à la fin de l'étude. (*Figure 55*)

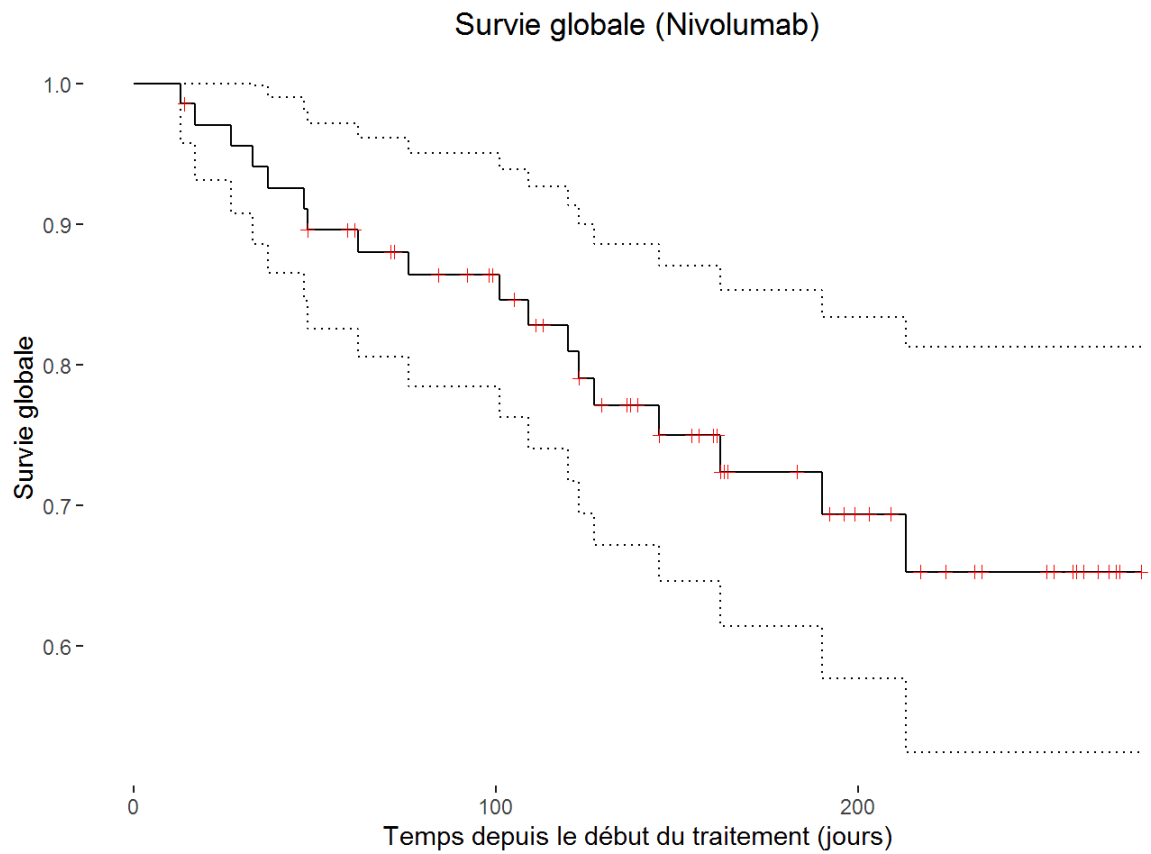


Figure 55 : survie globale des patients traités par nivolumab en oncologie thoracique

3.3.1.3 Types de réponses observées

Le taux de réponse globale était de 33,3%. Les patients répondeurs étaient en générale en réponse partielle. Le délai nécessaire à l'obtention d'une réponse partielle était de 1,9 mois.

(Tableau 14)

Tableau 14 : efficacité clinique du nivolumab en oncologie thoracique

	Nivolumab (n = 69)
Meilleure réponse observée –N (%)	
Réponse partielle	20 (29,0)
Réponse dissociée	3 (4,3)
Maladie stable	8 (11,6)
Progression	38 (55,1)
Patients avec réponse objective – N(%)	23 (33,3)
Délai médian de réponse (mois)	
Réponse partielle	1,9
Réponse dissociée	1,7

Les patients répondeurs étaient le plus souvent en bon état général (OMS 0 ou 1), n'avaient pas de métastases cérébrales et avaient présenté plus de 2 toxicités au cours du traitement. Le type histologique le plus fréquent chez les patients répondeurs était l'adénocarcinome. (*Tableau 15*)

Tableau 15 : caractéristiques des patients répondeurs au traitement par nivolumab

	Nivolumab (n = 23)
Histologie – N(%)	
Adénocarcinome	18 (78,3)
Carcinome épidermoïde	5 (21,7)
OMS – N(%)	
0 ou 1	20 (87,0)
2 ou 3	3 (13,0)
Métastases cérébrales – N(%)	
Présence	7 (30,4)
Absence	16 (69,6)
Type de toxicités observées – N(%)	
Aucune	7 (30,4)
Unique	5 (2,2)
Multiple	11 (47,8)

Selon la ligne de traitement

La médiane de survie sans progression est de 137 jours (IC 95% [62-NA]) soit 4,6 mois (IC 95% [2,1-NA]) quand le nivolumab est utilisé en deuxième ligne de traitement et de 70 jours (IC 95% [57-112]) soit 2,3 mois (IC 95% [1,9-3,7]) quand il est utilisé en troisième ligne ou plus. Il n'y a pas de différence significative entre les deux sous groupes ($p = 0,3$). (**Figure 56**)

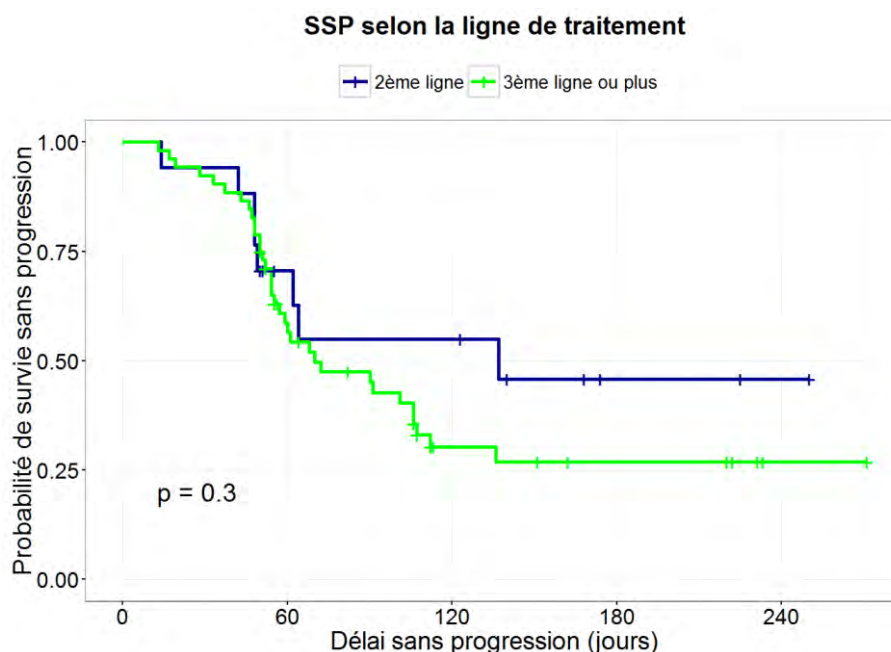


Figure 56 : survie sans progression selon la ligne de traitement par nivolumab en oncologie thoracique

En termes de survie globale, une tendance à la différence est observée entre les patients traités par nivolumab en deuxième ligne ou en troisième ligne et plus ($p = 0,072$). Les médianes de survie globale ne sont pas atteintes. (**Figure 57**)

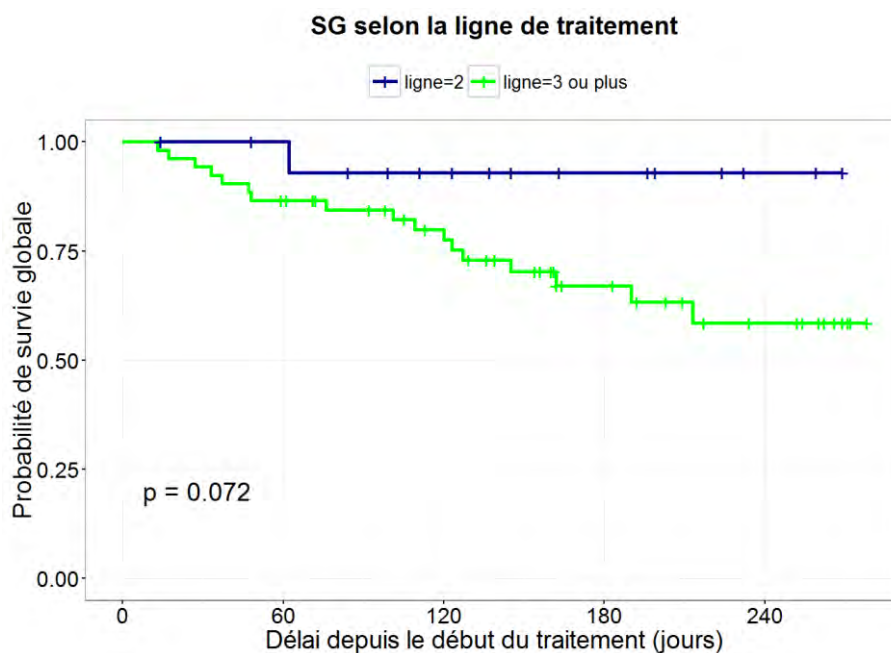


Figure 57 : survie globale des patients traités par nivolumab selon la ligne de traitement en oncologie thoracique

Survie selon l'état général des patients

Aucune différence significative n'est retrouvée quand on compare les patients selon leur score OMS, que ce soit en termes de survie sans progression ($p = 0,78$) ou en termes de survie globale ($p = 0,8$).

La médiane de survie sans progression est de 70 jours (IC 95% [60-137]) soit 2,3 mois (IC 95% [2,0-4,6]) pour les patients de score OMS de 0 ou 1 et de 106 jours (IC 95% [47-NA]) soit 3,5 mois (IC 95% [1,6-NA]) pour les patients de score OMS de 2 ou 3. **(Figure 58)**

Les médianes de survie globale n'étaient pas atteintes dans les deux sous groupes de patients. **(Figure 59)**

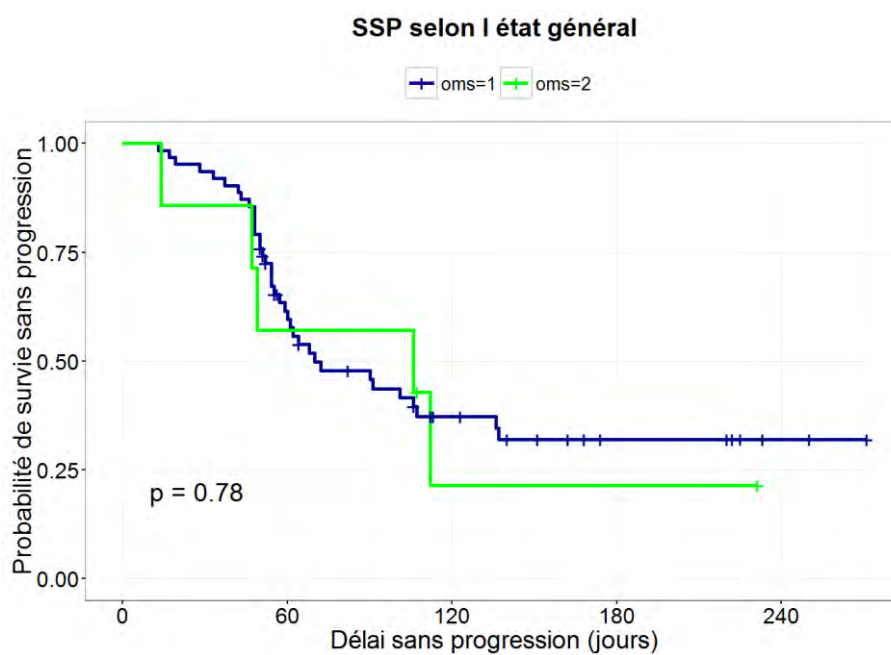


Figure 58 : survie sans progression des patients traités par nivolumab selon l'état général des patients en oncologie thoracique

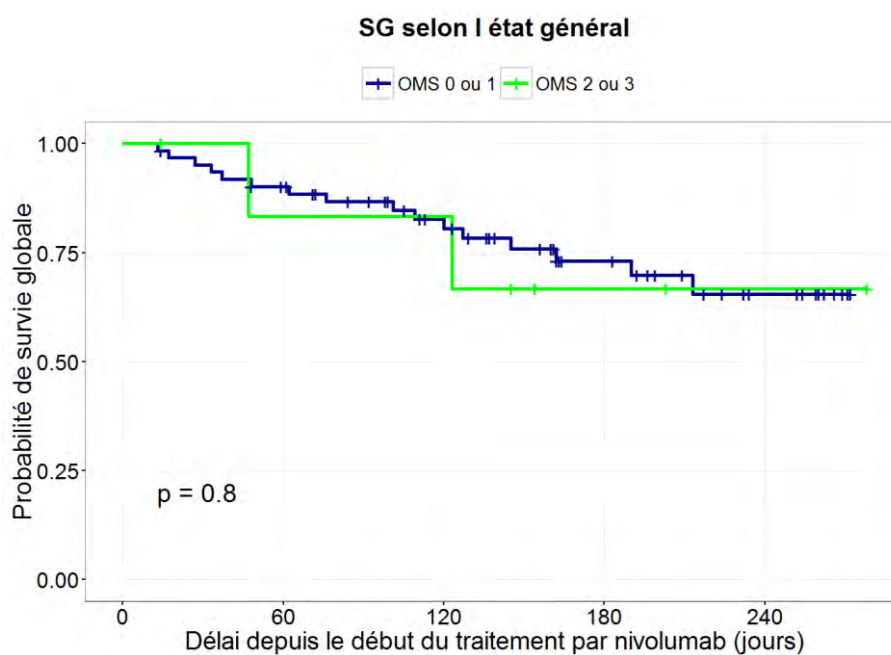


Figure 59 : survie globale des patients traités par nivolumab selon l'état général des patients en oncologie thoracique

Selon l'histologie

Quand on compare la survie sans progression des patients selon le type de carcinome bronchique, on n'observe aucune différence significative entre les différents sous groupes. ($p = 0,87$). La médiane est de 72 jours (IC 95% [55-NA]) soit 2,4 mois (IC 95% [1,8-NA]) pour les patients avec un adénocarcinome, de 90 jours (IC 95% [62-NA]) soit 3,0 mois (IC 95% [2,0-NA]) en cas de carcinome épidermoïdes et de 60 jours (IC 95% [43-NA]) soit 2,0 mois (IC 95% [1,4-NA]) pour les autres types de carcinomes. (**Figure 60**)

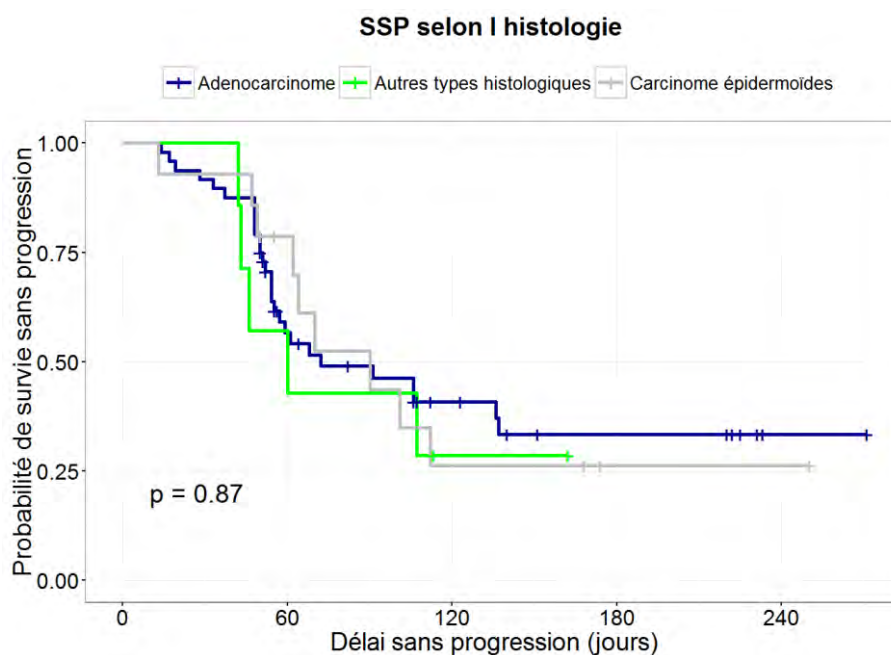


Figure 60 : survie sans progression des patients traités par nivolumab selon l'histologie de la maladie en oncologie thoracique

En termes de survie globale, une différence à la limite de la significativité est observée ($p = 0,067$). La médiane de survie n'est pas atteinte pour les patients possédant un adénocarcinome, alors qu'elle atteint 190 jours soit 6,3 mois en cas de carcinome épidermoïde (IC 95% [NA-NA]), et 162 jours (IC 95% [101-NA]) soit 5,4 mois (IC 95% [3,4-NA]) en cas d'autres types de cancers bronchiques. (**Figure 61**)

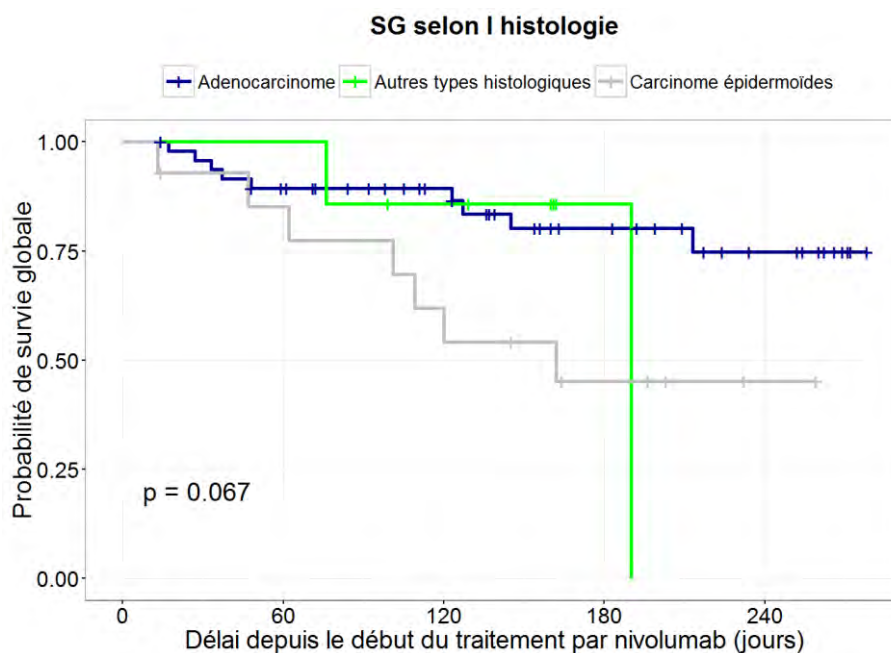


Figure 61 : survie globale des patients traités par nivolumab selon le type de cancer bronchique

Selon la présence ou l'absence de métastases cérébrales

La présence ou l'absence de métastase cérébrale à l'instauration du traitement n'a pas d'influence significative sur la survie sans progression ($p = 0,46$) ou globale ($p = 0,16$). La médiane de survie sans progression est de 68 jours (IC 95% [55-136]) soit 2,3 mois (IC 95% [1,8-4,5]) pour les patients qui n'avaient pas de métastases cérébrales, et de 106 jours (IC 95% [59-NA]) soit 3,5 mois (IC 95% [2,0-NA]) pour ceux qui en avaient. (**Figure 62**)

Les médianes de survie globale ne sont pas atteintes. (**Figure 63**)

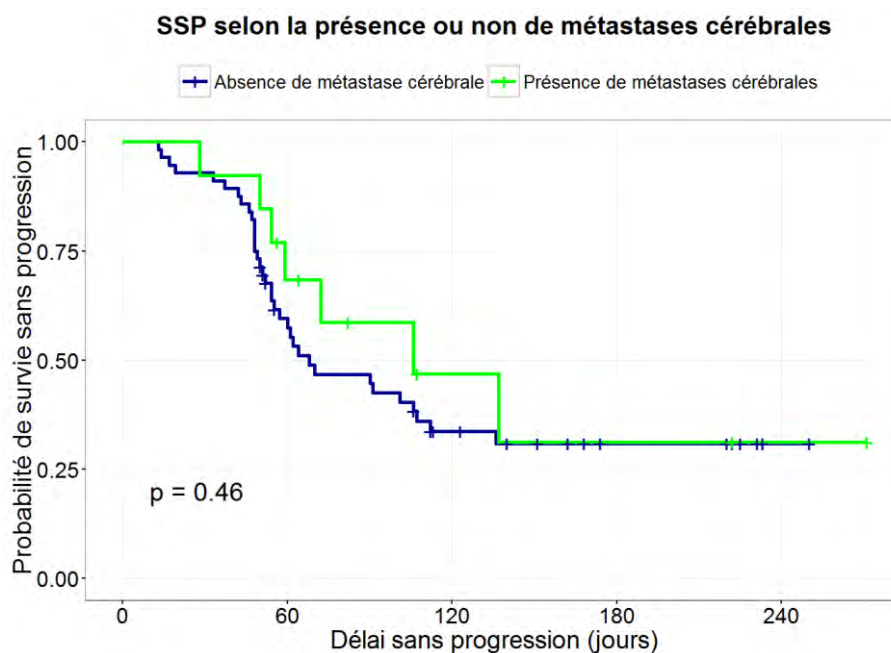


Figure 62 : survie sans progression des patients traités par nivolumab en oncologie thoracique selon la présence ou l'absence de métastases cérébrales

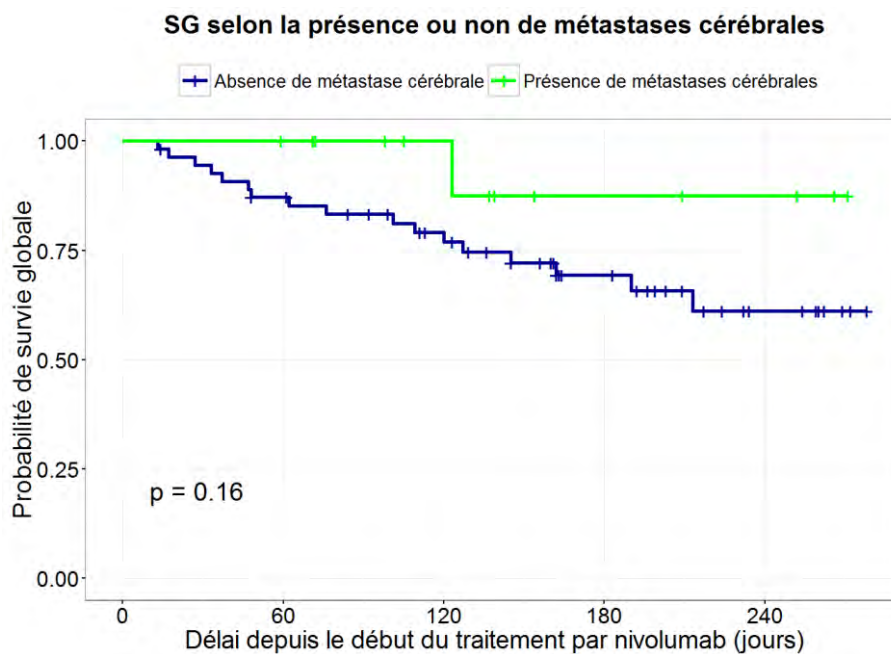


Figure 63 : survie globale des patients traités par nivolumab en oncologie thoracique selon la présence ou l'absence de métastases cérébrales

Selon le statut mutationnel KRAS

Quand on compare les patients dont le génotype retrouve la mutation KRAS avec ceux qui ne la possèdent pas, ou ceux dont le statut n'est pas connu, aucune différence significative n'est observée en termes de survie sans progression ($p = 0,46$) et de survie globale ($p = 0,57$). Les médianes de survie sans progression sont pour chaque sous groupe de 101 jours (IC 95% [64-NA]) soit 3,4 mois (IC 95% [2,1-NA]), 68 jours (IC 95% [54-137]) soit 2,3 mois (IC 95% [1,8-4,6]) et 60 jours (IC 95% [51-NA]) soit 2,0 mois (IC 95% [1,7-NA]) respectivement. **(Figure 64)**

La médiane de survie globale n'est atteinte dans aucun des sous-groupes. **(Figure 65)**

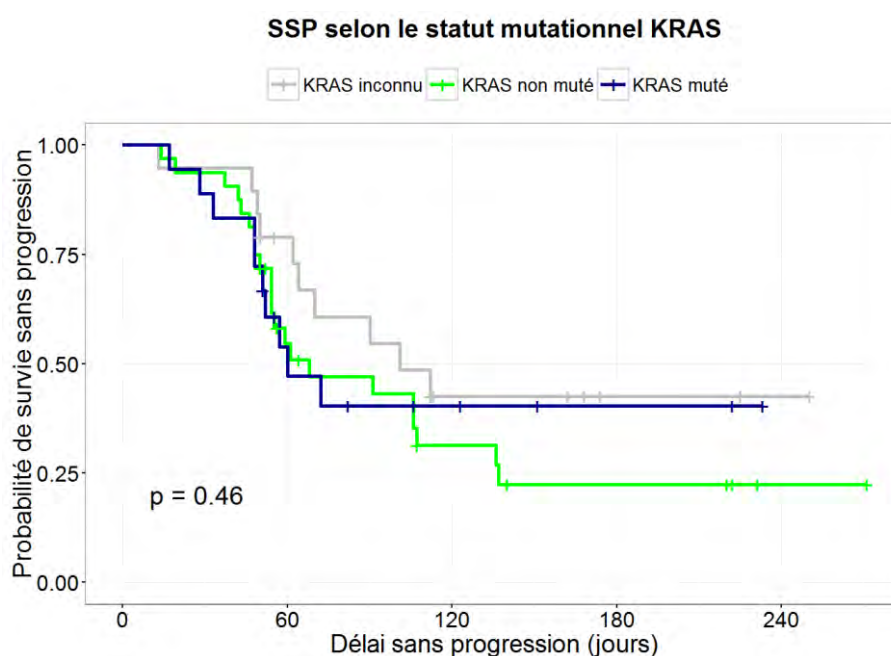


Figure 64 : survie sans progression des patients traités par nivolumab selon le statut KRAS du cancer bronchique non à petites cellules

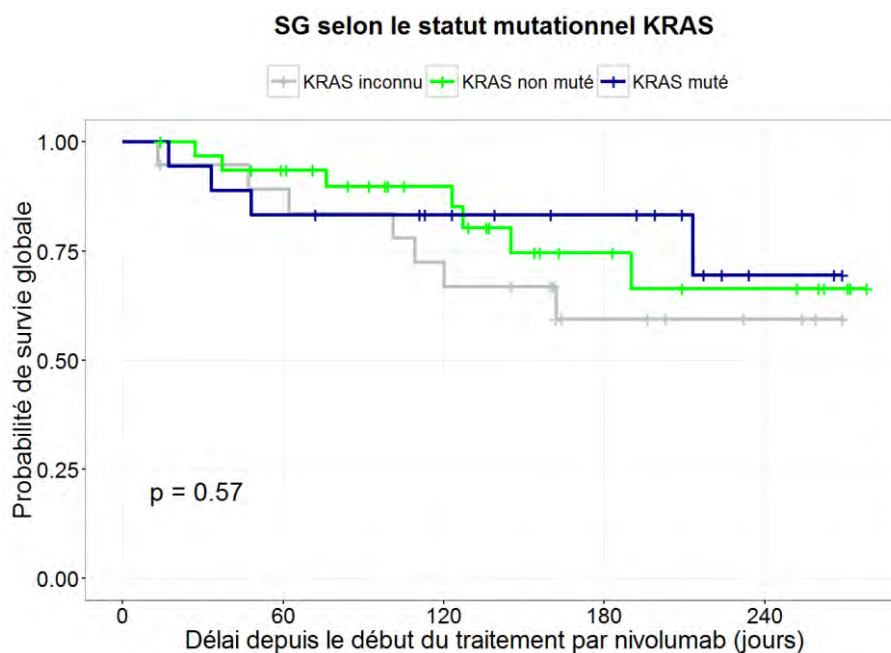


Figure 65 : survie globale des patients traités par nivolumab selon leur statut KRAS du cancer bronchique non à petites cellules

Selon la dose

Quand on sépare la population traitée par nivolumab en deux sous groupes en fonction de la dose moyenne reçue par cure, on constate tendance à la différence en termes de survie sans progression entre les patients traités avec une dose supérieure ou inférieure à la médiane des doses moyennes reçues (205mg). ($p = 0,074$) (**Figure 66**)

Quand la dose moyenne par cure est inférieure à 205 mg, la médiane de survie sans progression est de 61 jours (IC 95% [54-107]) soit 2,0 mois (IC 95% [1,8-3,4]), contre 112 jours (IC 95% [73-319]) soit 3,7 mois (IC 95% [2,4-10,6]) en cas de supériorité.

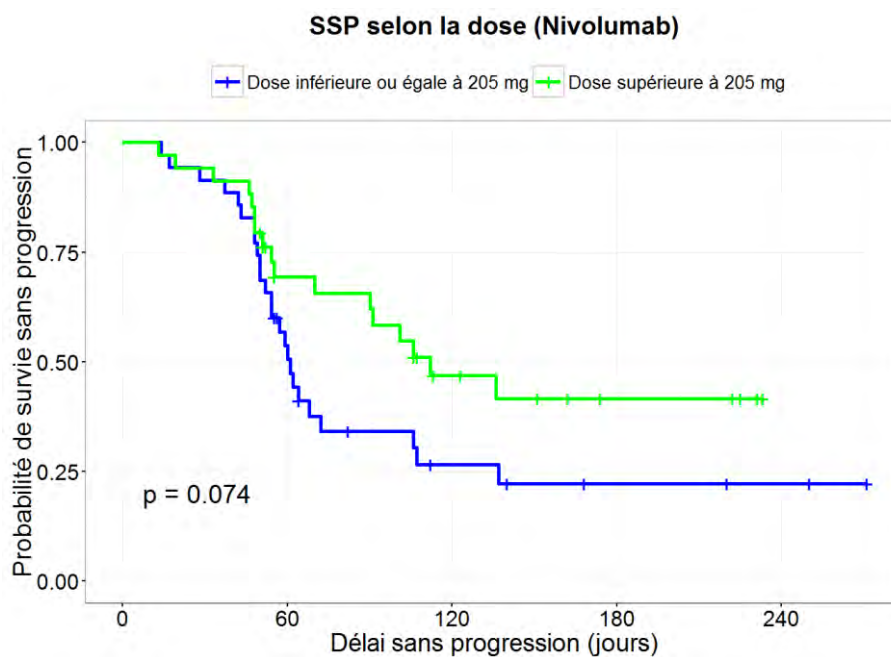


Figure 66 : survie sans progression des patients traités par nivolumab selon la dose moyenne administrée par cure en oncologie thoracique

Cette différence n'est pas retrouvée en survie globale ($p = 0,44$). Les médianes de survie globale n'étaient pas atteintes dans les deux cas. (*Figure 67*)

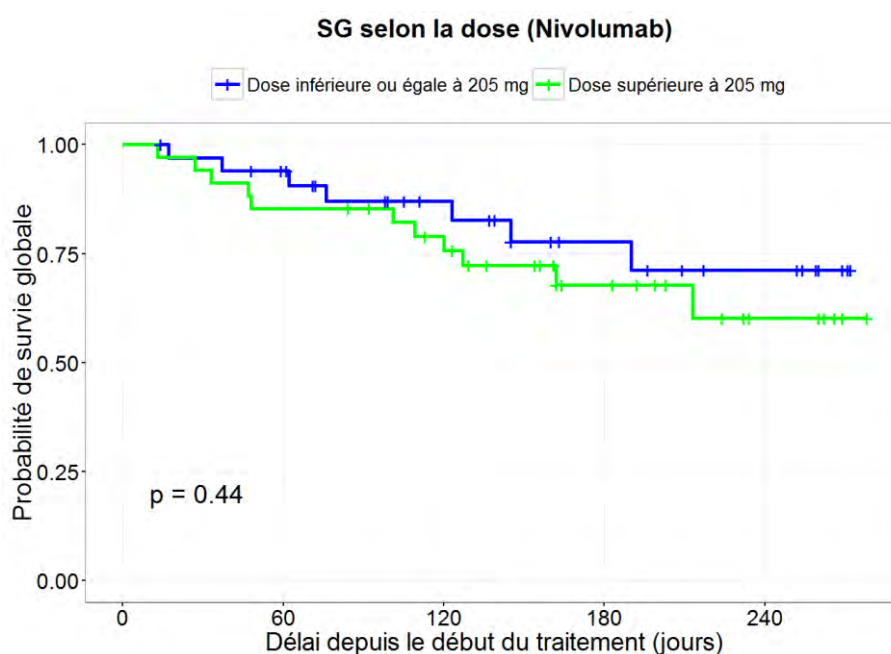


Figure 67 : survie globale des patients traités par nivolumab selon la dose moyenne administrée par cure en oncologie thoracique

Selon le statut tabagique

Il n'y a aucune différence quand on observe la survie sans progression ($p = 0,21$) ou la survie globale ($p = 0,74$) des patients en fonction de leur statut tabagique.

Chez les fumeurs actifs ou sevré, la médiane de survie sans progression est de 55 jours (IC 95% [48-NA]) soit 1,8 mois (IC 95% [1,6-NA]). Chez les patients non fumeurs, la médiane de survie sans progression est de 91 jours (IC 95% [62-137]) soit 3,0 mois (IC 95% [2,0- 4,6]). Les médianes de survie globale n'étaient pas atteintes à la date de point.

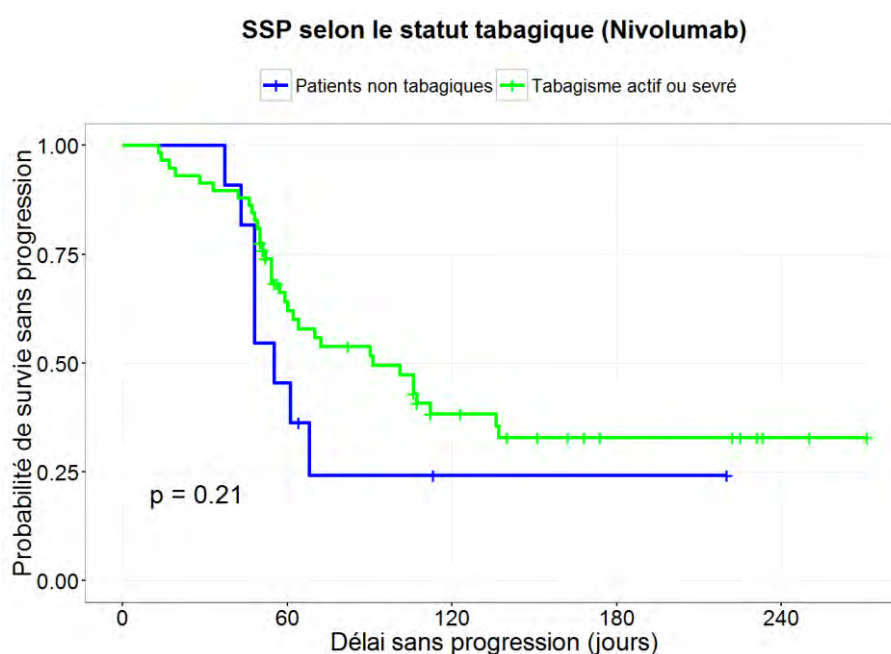


Figure 68 : survie sans progression des patients traités par nivolumab en oncologie thoracique, selon leur statut tabagique

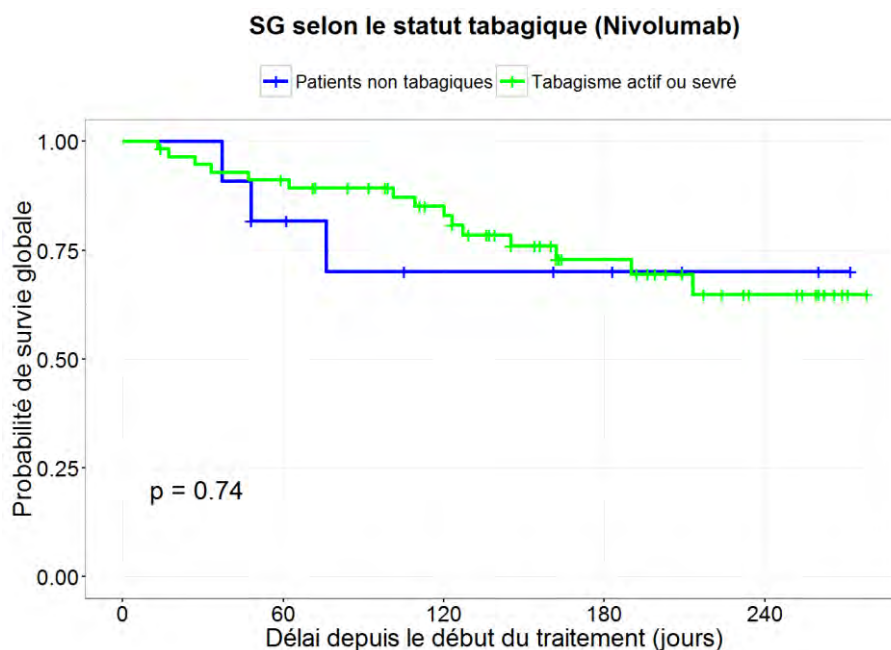


Figure 69 : survie globale des patients traités par nivolumab en oncologie thoracique, selon leur statut tabagique

Selon le nombre de toxicité

Une tendance à la différence est observée en termes de survie globale entre les patients qui ont présenté zéro, une, deux ou plus de deux toxicités. ($p = 0,085$). (**Figure 68**) Cette différence n'est pas retrouvée quand on compare les survies sans progression des mêmes sous groupes. ($p = 0,26$) (**Figure 69**).

La médiane de survie sans progression était de 62 jours (IC 95% [54-137]) soit 2,0 mois (IC 95% [1,8-4,5]) pour les patients qui n'avaient pas présenté d'effet indésirable, de 106 jours (IC 95% [54-NA]) soit 3,5 mois (IC 95% [1,8-NA]) pour ceux qui en avaient présenté un seul, et de 112 jours (IC 95% [60-NA]) soit 3,7 mois (IC 95% [2,0-NA]) pour ceux qui en avaient subi plusieurs. La médiane de survie globale était non atteinte quand les patients avaient présenté 0 ou plus d'une toxicité et de 213 jours (IC 95% [190-NA]) soit 7,0 mois (IC 95% [6,2-NA]) quand ils en avaient eu qu'une seule.

Cependant, lors de l'analyse en multivariée selon le modèle de cox, la prise en compte de l'histologie, du score oms et de la dose rend la différence observée en sous groupe selon le nombre de toxicité observée à la limite de la significativité en survie globale ($p = 0,07$) et permet d'obtenir une différence significative en survie sans progression ($p = 0,03$)

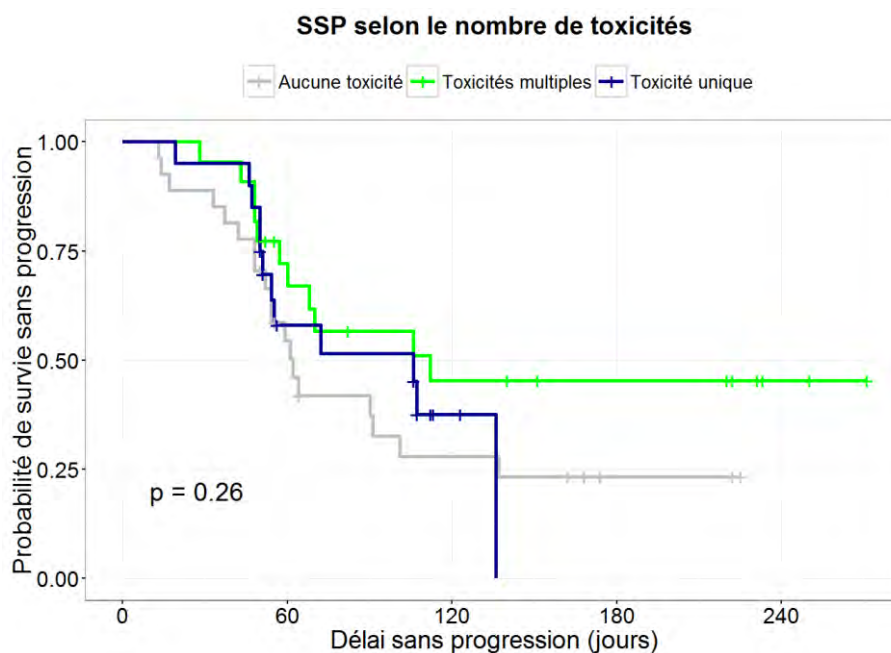


Figure 70 : survie sans progression des patients traités par nivolumab, selon le nombre de toxicités qu'ils ont présentées

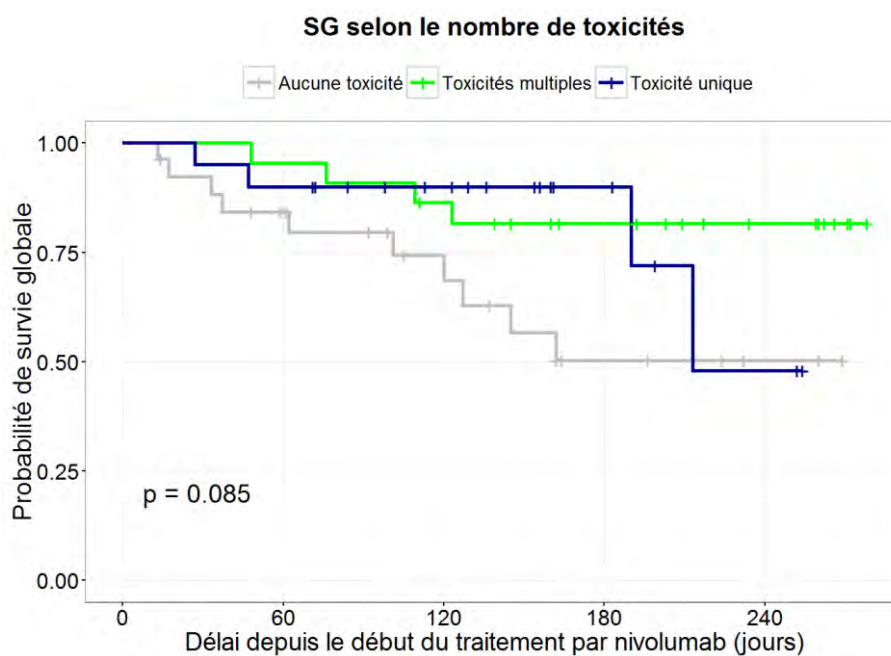


Figure 71: survie globale des patients traités par nivolumab, selon le nombre de toxicités qu'ils ont présentées

4. Discussion

4.1 Principe du référentiel

4.1.1 *Vérification des prévisions quantitatives*

En oncodermatologie, une file active d'une centaine de patients avait été estimée pour une durée de 1 an, soit environ 9 patients par mois. Un cumul annuel de 602 mois de traitement avait été pris en compte, en considérant l'échelonnage des instaurations de traitement et l'arrêt de traitement à progression (1ère progression à 6 mois). Le même calcul, reporté sur 5 mois donne un cumul de 135 mois de traitement pour les deux molécules confondues. (*Tableau 16*)

Tableau 16 : prévisions quantitatives du nombre de mois de traitement par immunothérapie en oncodermatologie

Nombre de patients traités par nivolumab + pembrolizumab					
	sept-15	oct-15	nov-15	déc-15	janv-16
Instauration en septembre	9	9	9	9	9
Instauration en octobre		9	9	9	9
Instauration en novembre			9	9	9
Instauration en décembre				9	9
Instauration en janvier					9
Totaux	9	18	27	36	45
Total général :					135

Depuis la mise en place de la fiche d'accès au traitement, et sur les 5 mois de septembre 2015 à janvier 2016, le cumul du nombre de mois de traitement par pembrolizumab et nivolumab obtenu est de 90 mois.

En oncologie thoracique, 12 nouveaux patients par mois avaient été estimés, correspondant à un cumul annuel de 653 mois de traitement en prenant en compte l'échelonnage des instaurations et l'arrêt de traitement à progression (1^{ère} progression à 3 mois). Le même calcul, reporté sur 5 mois donne un cumul de 162 mois de traitement.

(Tableau 17)

Tableau 17 : prévisions quantitatives du nombre de mois de traitement par immunothérapie en oncologie thoracique

Nombre de patients traités par nivolumab					
	sept-15	oct-15	nov-15	déc-15	janv-16
Instauration en septembre	12	12	12	6	6
Instauration en octobre		12	12	12	6
Instauration en novembre			12	12	12
Instauration en décembre				12	12
Instauration en janvier					12
Totaux	12	24	36	42	48
Total général :					162

Finalement, 40 patients ont été inclus dans notre étude entre le 1^{er} septembre 2015 et le 31 janvier 2016, et on a observé un cumul de 96,6 mois de traitement sur la période considérée.

On constate une surestimation quantitative de l'utilisation des anti-PD1 en prévisionnel par rapport à l'utilisation réelle du nivolumab et du pembrolizumab en pratique courante sur la période étudiée. Ceci est dû à une médiane de durée de traitement observée inférieure à celle prise en compte pour l'estimation qui était basée sur les données des essais cliniques. Ceci est valable en oncodermatologie où il avait été estimé une durée de traitement de minimum 6 mois, comparé à une médiane de durée de traitement observée de 3,7 mois pour le nivolumab et 3,3 mois pour le pembrolizumab. En oncologie thoracique, la médiane de durée de traitement observée est de 1,9 mois contre une durée de 3 mois minimum dans les essais cliniques. Ceci peut s'expliquer par la prise en compte en pratique courante des patients décédés avant la première évaluation. Cela n'a pas été fait dans l'estimation quantitative,

probablement parce que la survie des patients inclus dans les essais cliniques dépassait généralement la première évaluation, les patients répondants aux critères d'inclusion de l'essai ayant une espérance de vie plus élevée.

La comparaison des quantités sera à réévaluer à posteriori, car il a été observé une forte augmentation du nombre d'instauration de traitement après la date de point de l'étude, notamment en pneumologie.

4.1.2 *Vérification de la conformité des profils de patients aux critères d'inclusion*

En dermatologie, l'ensemble des patients traités par nivolumab ou pembrolizumab présentaient un mélanome de stade IIIc à IVc. Chez les patients traités en première ligne par immunothérapie, la mutation B-RAF n'était pas retrouvée. L'indication de l'ATU, plus restrictive que celle de l'AMM (« *Traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique* » en première ligne si la mutation B-RAF n'est pas retrouvée, en seconde ligne le cas échéant) a donc été respectée pour l'ensemble des patients de notre étude.

En oncologie thoracique, les indications de l'AMM et de l'ATU sont similaires depuis l'extension d'indication à l'ensemble des cancers bronchiques non à petites cellules. Aucun de nos patients n'a été traité par immunothérapie en première ligne de traitement. Les indications ont donc bien été respectées.

Le PUT des molécules contre-indiquait le traitement aux patients qui n'étaient pas en bon état général, avec un indice de performance ECOG de 0 ou 1 et des fonctions d'organes adéquates. Cette restriction est retrouvée sous la forme d'une précaution d'emploi dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du nivolumab (86). Elle n'est pas retrouvée dans le RCP du pembrolizumab (75). Finalement, la quinzaine de patients suivis en oncodermatologie dont l'OMS (comparable à l'indice de performance ECOG) était supérieur ou égal 2 ont tous bénéficié de l'ATU. En pneumologie, autant de patients traités sous ATU et AMM avaient un score OMS de 2 ou 3. Cependant, le nombre de patients traités malgré un score OMS de 2 ou 3 est très peu élevé proportionnellement au nombre total de patients. On peut donc affirmer que la précaution d'emploi a aussi été dans ce cas complètement respectée.

De plus, le PUT des anti-PD1 contre-indiquait leur administration aux patients qui présentaient des métastases cérébrales actives ou symptomatiques, ou une maladie auto-

immune, et à ceux chez qui des corticoïdes avaient été introduit à plus de 10 mg par jour dans les 14 jours précédents la première perfusion. Tout comme pour les informations relatives à l'état général des patients, cette restriction est retrouvée dans le RCP du nivolumab sous la forme d'une précaution d'emploi mais n'est pas retrouvée dans celui du pembrolizumab (86), (75). Dans tous les cas, aucun des patients de notre cohorte ne présentait de métastases cérébrales actives ou symptomatiques ou de maladie auto-immune associée. Nos données ne permettaient pas d'évaluer si une administration de corticoïdes avait eu lieu chez les patients de notre étude avant l'administration des anti-PD1.

En outre, il est intéressant de noter la comparabilité des populations de patients traités par pembrolizumab ou par nivolumab en oncodermatologie. Ceci est la conséquence de l'absence de critères de choix privilégiant une molécule par rapport à l'autre en termes d'efficacité et de tolérance. En termes de coût, une étude menée au CHU de Caen a montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux molécules malgré le prix plus élevé du flacon de pembrolizumab, quand on prend en compte le nombre d'injection et le tarif d'une journée d'hospitalisation.(87) Il serait intéressant de comparer les deux molécules utilisées en pratique courante en dermatologie. Ceci n'a pas été réalisé au cours de ce travail à cause d'une durée de suivi non comparable, étant donné que la première ATU avait été accordée pour le pembrolizumab deux mois avant celle accordée pour le nivolumab.

En définitive, alors que les indications de l'AMM possèdent moins de critères restrictifs que celles de l'ATU, notre cohorte de patients correspond à une population homogène qui respecte de façon privilégiée les critères de l'ATU, même pour les patients chez qui l'immunothérapie a été instaurée après l'obtention de l'AMM. Ceci est la conséquence de la précaution prise institutionnellement, c'est-à-dire de la fiche d'accès au traitement qui impose que les patients respectent des critères restrictifs définis à partir de ceux de l'ATU, avant instauration du traitement. Cette précaution se justifie tant que les médicaments ne sont pas inscrits sur les listes de médicaments remboursables et remboursés en sus du GHS, afin d'assurer le remboursement intégral des injections. Cependant, peut-être sera-t-il nécessaire, afin de permettre à un plus grand nombre de patients de bénéficier d'une prise en charge optimale, de modifier les critères d'éligibilité une fois l'inscription faite. Ceux-ci prendraient alors en compte les conditions d'utilisation de l'AMM, et les résultats obtenus lors de l'utilisation de l'immunothérapie en pratique courante, que nous discuterons dans la partie 3.5. Dans ce cas, le suivi des molécules est à poursuivre autant que nécessaire pour l'évaluation de leur utilisation en pratique courante.

De plus, du fait de l'évolution rapide des connaissances dans le domaine de l'immunothérapie, de l'apparition de nouvelles données administratives et de nouvelles indications, l'intégration des nouveautés sera nécessaire à la réalisation d'une éventuelle nouvelle fiche d'accès au traitement. Par exemple, l'association de l'ipilimumab au nivolumab est autorisée depuis l'extension d'indication qui a eu lieu en avril 2016. Aussi, de nombreux essais cliniques sont en cours dans différentes indications, et le 25 février 2016, le CHMP a rendu un avis favorable pour le nivolumab « *en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur* » (86)

4.2 Données d'efficacité et toxicité

4.2.1 *Comparaison à la littérature*

4.2.1.1 Patients

La cohorte de notre étude possède un nombre de patients deux à dix fois plus restreint par rapport au nombre de patients inclus dans les études cliniques. De même, la durée de suivi est courte et bien inférieure à celle retrouvée dans les études cliniques. Cela confère un manque de puissance à nos résultats. L'interprétation doit donc être considérée avec prudence.

La mise en place d'une fiche d'accès au traitement a permis de sélectionner les patients éligibles au traitement grâce à des critères précis dont certains sont comparables aux critères d'inclusion des essais cliniques. Ainsi, les patients inclus dans notre étude présentent un profil qui se rapproche de celui des patients inclus dans les essais cliniques. Malgré tout, cette étude concerne le suivi des patients traités en pratique courante. L'inclusion ou non d'un patient a été réfléchi en fonction du rapport bénéfice-risque apportée par la molécule au cas par cas. Il existe donc dans la population étudiée une variabilité interindividuelle plus grande que dans les essais cliniques où les critères d'inclusion sont plus nombreux et respectés de façon plus rigoureuse.

Cependant, les différences qui peuvent persister sur les populations de patients n'ont pas empêché les résultats relatifs à nos données d'être comparables à ceux retrouvés dans la littérature.

4.2.1.2 Données d'efficacité

Concernant le traitement du mélanome avancé par nivolumab à 3 mg/kg toutes les deux semaines, en première ligne de traitement, la médiane de survie sans progression retrouvée dans notre étude est de 3,6 mois (IC 95% [3,0-NA]), contre 5,1 mois (IC 95% [3,5 ; 10,8]) dans l'étude checkmate 066 (63) et 6,9 mois (IC 95% [4,3-9,5]) dans l'étude Checkmate 067 (88). A première vue, les patients de notre étude semblent progresser plus vite que ceux des essais cliniques. En fait, la valeur plus faible de la médiane de survie sans progression est due à un manque de maturité de nos données : les patients traités en première ligne ont bénéficié d'une instauration de traitement plus tardive, la durée de suivi de ces patients est plus faible. C'est d'ailleurs pour cette raison que la valeur supérieure de l'intervalle de confiance n'est pas atteint. En deuxième ligne de traitement par nivolumab 3mg/kg toutes les deux semaines, la médiane de survie sans progression de notre étude atteint 4,7 mois (IC 95% [2,8 – NA]), tout comme dans l'étude checkmate 037 (4,7 mois (IC 95% [2,3 ; 6,5])) (64). Dans ce cas, les résultats sont transposables.

En première ligne de traitement par pembrolizumab à 2 mg/kg toutes les trois semaines, la médiane de survie sans progression est de 6,3 mois (IC 95% [6,1-NA]) dans notre étude contre 5,4 mois (IC 95% [3,1-6,9]) dans le sous-groupe de patients concernés de l'étude Keynote 001 (71). Dans ce cas, si on prend en compte l'immaturité de nos données, de la même façon que pour le nivolumab, ils sembleraient que les patients de notre étude progressent moins vite que ceux de l'étude Keynote 001. En 2^{ème} ligne, les médianes de survie sans progression sont comparables. Celle que nous avons retrouvée atteint 3,6 mois (IC 95% [2,2-NA]), contre 4,9 mois (IC 95% [3,0-5,5]) dans le sous groupe concerné de l'étude Keynote 001 (71), et 2,9 mois (IC 95% [2,8-3,8]) dans l'étude Keynote 002 (72).

Dans l'étude Keynote 006 (73), le pembrolizumab était utilisé à 10 mg/kg toutes les trois semaines, en première ou deuxième ligne de traitement. La médiane de survie sans progression obtenue était de 4,1 mois (IC 95% [2,9 – 6,9]), donc environ comparable aux survies sans progression que nous avons observées en première et deuxième ligne de traitement, malgré une dose plus forte. Ces résultats confirment donc qu'il n'est pas nécessaire d'augmenter les doses de pembrolizumab pour obtenir de meilleurs résultats.

Selon les études, le taux de réponse global est compris entre 31% et 42% sous nivolumab et entre 21% et 26% sous pembrolizumab, ce qui est comparable à nos résultats (33.3% pour le nivolumab et 20.0% pour le pembrolizumab).

L'utilisation du nivolumab à 3 mg/kg toutes les deux semaines en deuxième ligne de traitement du cancer bronchique non à petite cellules a montré une médiane de survie sans progression de 2,3 mois (IC 95% [2,2 – 3,3]) pour les cancers de type épidermoïde dans l'étude Checkmate 057 (79) et 3,5 mois (IC 95% [2,1 – 4,9]) pour les cancers de type non épidermoïdes dans l'étude Checkmate 017 (78).

En troisième ligne du traitement des cancers bronchiques non à petites cellules de type épidermoïde, la médiane de survie sans progression observée dans l'étude Checkmate 063 est de 1,9 mois (IC 95% [1,8-3,2])

Notre étude ne comprenait pas assez de patients pour stratifier en fonction de l'histologie et de la ligne de traitement. Les données sont donc difficilement comparables. On peut tout de même remarquer que les résultats sont relativement proches, avec une médiane de survie sans progression de 2,4 mois (IC 95% [2,0-4,5]) quand on considère toutes les lignes et toutes les histologies confondues, de 4,6 mois (IC 95% [2,1-NA]) en deuxième ligne de traitement et toutes les histologies confondues, de 2,4 mois (IC 95% [1,8-NA]) pour les patients atteints de cancers de types non épidermoïde toutes lignes confondues et de 3,0 mois (IC 95% [2,0-NA]) pour les patients atteints de cancers de types épidermoïdes toutes lignes confondues.

4.2.1.3 Données de toxicités

Quand on regarde plus spécifiquement les données de toxicité, l'incidence des toxicités tous grades est comprise entre 57% et 82% pour les deux molécules. Nous retrouvons, pour le nivolumab, une incidence de 73,8% en oncodermatologie et de 62,3% en oncologie thoracique et de 62,5% pour le pembrolizumab.

4.2.1.4 Conclusion

Ainsi, en conditions réelles d'utilisation, les résultats sont transposables à ceux des essais cliniques. Cela permet de confirmer le bénéfice de prescription de chaque molécule chez les patients qui présentent des caractéristiques plus variables que celles correspondantes aux critères d'inclusion des essais cliniques et confirme l'intérêt de ces molécules pour les patients. Le délai médian de réponse étant supérieur à 3 mois, il est important de ne pas arrêter systématiquement le traitement à la première évaluation de progression. Dans ce cas, il est plus pertinent de programmer une nouvelle évaluation à 4 ou 5 mois afin de confirmer la progression.

4.2.2 *Caractéristiques du traitement*

Concernant les doses d'immunothérapie reçues, nous ne trouvons pas de différences significatives en termes de survie globale et de survie sans progression en fonction de la dose reçue en dermatologie, que ce soit pour le nivolumab ou le pembrolizumab. Il n'y a pas non plus de tendance à une augmentation de la survie quand les patients avaient reçus des doses élevées d'anti-PD1. Cette conclusion est en adéquation avec les propriétés pharmacocinétiques décrites dans les RCP des molécules, et notamment avec le fait que la clairance augmenterait avec l'augmentation du poids corporel (75), (86). Dans les deux RCP, il est précisé que selon une étude pharmacocinétique, les facteurs sexe, âge, charge tumorale et insuffisance rénale et hépatique n'influençaient pas la clairance du nivolumab et du pembrolizumab. Les résultats obtenus en pneumologie montrent une tendance à la différence ($p = 0,074$) en termes de survie sans progression en fonction de la dose administrée, avec une augmentation de la médiane de survie sans progression quand les patients recevaient des doses plus élevées de nivolumab. Cette différence n'est pas retrouvée en survie globale. Ce résultat isolé est donc difficilement interprétable. En bref, on peut conclure à l'absence d'effet-dose lors d'une administration de nivolumab ou de pembrolizumab, ce qui justifie l'adaptation des posologies au poids des patients.

Concernant les différentes stratégies thérapeutiques reçues par les patients durant leur prise en charge globale, nous n'avons pas suffisamment de patients pour comparer les sous-groupes de patients en fonction des séquences de traitement. Il aurait été pertinent, par exemple, de comparer la survie globale en fonction du traitement reçu après progression par anti-PD1. Cependant, afin d'élaborer des groupes comparables, il aurait fallu stratifier des sous groupes de patients en fonction des traitements reçus antérieurement et postérieurement à l'immunothérapie. Or à la date de point, nous n'avons pas assez de patients qui avaient progressé sous immunothérapie et qui avaient été traités en première ligne en dermatologie ou en deuxième ligne en pneumologie. Nous n'avons donc pas pu comparer la survie globale des patients en fonction du traitement reçu ultérieurement.

De la même manière, les inclusions de nos patients se sont achevées le 31 janvier 2016, qui est une date antérieure à la date d'extension d'indication permettant d'associer le nivolumab à l'ipilimumab pour le traitement du mélanome de stade avancé. Nous n'avons donc pas pu comparer la survie des patients ayant reçu une monothérapie par nivolumab avec ceux ayant reçu une bithérapie associant l'ipilimumab au nivolumab. Il serait intéressant de comparer les

données d'efficacité et de toxicité de l'association utilisée en pratique courante à ceux de la littérature. Dans une étude de phase trois en double aveugle (Checkmate 067), *Larkin et al.* (88) ont démontré une supériorité significative en termes d'efficacité de l'association nivolumab avec l'ipilimumab, accompagnée d'une augmentation du nombre d'effets indésirables.

4.2.3 *Analyse des données d'efficacité de sous groupes de patients*

4.2.3.1 Selon l'état général

Dans les indications de l'ATU, les patients devaient « *avoir un indice de performance ECOG de 0 ou 1* » et « *compte tenu du délai de réponse et des effets indésirables, le traitement est réservé aux patients ayant une espérance de vie supérieure à 3 mois* ». (89) Cette recommandation avait été établie après considération des critères d'inclusion des essais cliniques, ceux-ci excluant les patients dont l'état général était trop altéré afin de ne pas trop influencer les résultats. Cette restriction n'est retrouvée que sous la forme d'une précaution d'emploi dans le RCP du nivolumab uniquement. Il est donc légitime de se demander quelle est la conduite à tenir devant un patient qui, à part son état général, répond aux critères d'éligibilité au traitement. D'après nos données en pratique courante, l'immunothérapie a été acceptée pour une ATU chez quelques patients dont l'OMS était de 2 ou 3. Cela nous a permis de montrer que la survie globale varie de façon significative en fonction du score OMS en oncodermatologie, quand les patients étaient traités par nivolumab ($p = 0,023$) ou pembrolizumab ($p < 0,0001$). Une tendance à la différence est observée en survie sans progression quand les patients étaient traités par nivolumab ($p = 0,097$) et la différence était significative quand ils étaient traités par pembrolizumab ($p < 0,0001$). Cette recommandation serait donc à première vue et dans le but de limiter la sur-prescription, à respecter absolument lors d'une instauration de traitement par nivolumab ou de pembrolizumab chez un patient atteint d'un mélanome. Cependant, face au peu d'alternatives disponibles, il serait d'abord nécessaire d'évaluer si le temps de vie gagné par les patients de stade OMS 2 et 3 n'est pas significativement supérieur à celui gagné par des patients comparables traités par une alternative thérapeutique (ipilimumab ou chimiothérapie) avant de l'affirmer définitivement.

Aucune étude n'a été retrouvée à ce jour à ce sujet dans la littérature. L'AMM du nivolumab mentionne que « *en l'absence de données, nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice-risque potentiel au cas par cas* » (86). En attendant, la prudence reste de mise et il appartient donc au prescripteur d'évaluer le bénéfice de l'instauration de l'immunothérapie chez ces patient et de la réserver aux patients dont l'état général serait de score OMS supérieur à deux mais dont l'espérance de vie permettrait au moins une première évaluation du traitement.

En oncologie thoracique, aucune différence significative n'est retrouvée entre les patients dont l'état général est de score OMS 0 ou 1 et ceux de score OMS 2 ou 3, en survie sans progression ($p = 0,78$) et en survie globale ($p = 0,8$). Ces résultats sont à interpréter avec précaution : sur 69 patients au total, seulement 7 avaient un état général de 2 ou 3. Les groupes n'étaient pas comparables. Nous conseillons donc de respecter tout de même les précautions énoncées dans le RCP du produit.

4.2.3.2 Selon la ligne de traitement

La comparaison des données d'efficacité en fonction de la ligne de traitement ne retrouve pas de différence significative en termes de survie globale et sans progression en oncodermatologie (pour le nivolumab, $p = 0,83$ en survie sans progression et $p = 0,99$ en survie globale ; pour le pembrolizumab, $p = 0,42$ en survie sans progression et $p = 0,54$ en survie globale). Il est important de prendre en considération que les premières prescriptions ont été proposées plus fréquemment aux patients demandeurs d'alternatives thérapeutiques après échec d'un premier traitement. La prescription en première ligne de traitement a débuté plus tardivement. On peut donc supposer que nos données ne sont pas assez matures pour trouver une différence significative, en termes de survie globale notamment. L'évolution de la prise en charge des patients depuis l'introduction de l'immunothérapie en pratique courante va permettre de traiter plus précocement les patients par immunothérapie. Dans quelques temps, certainement l'ensemble des prescriptions en oncodermatologie s'effectuera en première ligne de traitement en cas de mélanome non muté B-RAF, et en deuxième ligne le cas échéant. On peut supposer qu'il en découlera de la même manière une prescription plus fréquente voir uniquement chez les patients en bon état général, puisque pris en charge plus précocement dans l'évolution de la maladie. Finalement, l'accès à l'innovation va permettre, grâce au bénéfice clinique apporté, d'encadrer naturellement les instaurations de traitement.

En oncologie thoracique, on retrouve une tendance à la différence en termes de survie globale quand on compare les patients traités par nivolumab en première, deuxième ou troisième ligne et plus ($p = 0,072$). On peut expliquer cette tendance par une espérance de vie plus réduite des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules par rapport à ceux atteints de mélanome. Les données qui étaient immatures en oncodermatologie le deviennent quand on les transpose au traitement de cette pathologie.

4.2.3.3 Selon le stade

L'indication de l'immunothérapie dans le traitement du mélanome est réservé aux pathologies de stade avancé ou métastatique. Nous avons pu vérifier la présence d'une tendance à une augmentation de la survie globale et sans progression pour les patients atteints de mélanome. Une différence significative a été retrouvée en survie globale lorsque les patients étaient traités par nivolumab ($p = 0,034$), tandis qu'une simple tendance a été retrouvée dans les autres cas. Il est difficile de mesurer la place de l'efficacité du traitement dans cette tendance, étant donné qu'il est logique que les patients atteints d'une maladie plus avancée vivent moins longtemps que ceux dont la maladie est moins avancée.

4.2.3.4 Selon l'histologie

En pneumologie, nous avons pu comparer la survie des patients atteints d'un adénocarcinome avec celle des patients atteints d'un carcinome épidermoïde. La survie globale diffère non significativement entre les deux sous-groupes, avec un avantage pour les patients atteints d'un adénocarcinome ($p = 0,067$). Ces résultats sont en accord avec le fait que l'adénocarcinome est de meilleur pronostic que les carcinomes épidermoïdes. Le rôle de l'immunothérapie est ici aussi difficilement interprétable en l'absence de comparateur.

4.2.3.5 Selon les autres variables étudiées

Les métastases cérébrales, la mutation B-RAF pour le mélanome et la mutation KRAS pour le CBNPC, ou le statut tabagique des patients de pneumologie ne semblent pas être des critères d'influence sur la survie des patients traités par immunothérapie.

4.2.4 *Analyse des données de toxicités*

La répartition de la population en trois sous-groupes selon le nombre de toxicités présentées par patient (« aucune toxicité », « toxicité unique » et « toxicité multiple ») a permis de démontrer que le traitement par anti-PD1 semble être plus efficace chez les patients qui déclarent une ou plusieurs toxicités. En effet, il existe une différence significative entre les trois sous-groupes en termes de survie sans progression et de survie globale en oncodermatologie, que ce soit pour le nivolumab ($p < 0,0001$ en survie sans progression et en survie globale), ou pour le pembrolizumab ($p = 0,0019$ en survie sans progression et $p = 0,013$ en survie globale). En pneumologie, la significativité n'est pas retrouvée mais une tendance à la différence est observée en survie globale ($p = 0,085$) et en survie sans progression ($p = 0,26$). Une analyse en multivariée a permis de confirmer ces résultats en s'affranchissant des facteurs de confusion. En analyse multivariée, il existe une différence significative en termes de survie sans progression selon le nombre de toxicité que les patients ont pu avoir, qu'ils soient traités par nivolumab ($p = 1,63.10^{-5}$) ou pembrolizumab ($p = 0,02959$) en oncodermatologie, ou par nivolumab pour un CBNPC ($p = 0,0289$). La différence reste significative en survie globale pour les patients traités par nivolumab en oncodermatologie ($p = 0,000849$), mais ne l'est plus pour les patients traités par pembrolizumab ($p = 0,188$) ou par nivolumab en oncologie thoracique ($p = 0,0684$). Dans tous les cas, une tendance à la différence est tout de même observée.

Il semble donc exister une corrélation entre le nombre de toxicités observées chez les patients et leur survie. L'analyse en multivariée nous confirme que le nombre de toxicités est bien un facteur indépendant. Un manque de recul par rapport aux données et l'effectif faible peuvent expliquer l'absence de significativité en survie globale.

Entre les trois sous-groupes et dans chaque situation, la dose moyenne par cure ne varie pas considérablement. Il ne semble donc pas y avoir de lien entre la toxicité et la dose administrée. Ces résultats coïncident avec l'étude menée par *Toshio Shimizu et al.*(90), qui montre que les patients tolèrent aussi bien le pembrolizumab administrés selon le même schéma à 2mg/kg ou à 10mg/kg.

Le détail des toxicités met en évidence une cinétique d'apparition précoce des toxicités immunologiques (diarrhées et colites, toxicités cutanées, toxicités endocrinienne et toxicités respiratoires), en général dans les trois premiers mois de traitement pour la plupart des

patients. On constate une apparition moins franche et moins précoce de la toxicité cutanée en oncologie thoracique qui peut s'expliquer par un diagnostic plus tardif qu'en oncodermatologie où les patients sont pris en charge directement par des dermatologues.

Une éventuelle confusion avec l'état général du patient dans l'influence de la toxicité sur la survie aurait pu être envisagée. Si l'on considère que les patients en mauvais état général sont traités pendant moins longtemps, ils auraient à priori moins de risque de présenter une toxicité. Cependant, la précocité d'apparition des effets indésirables remet en cause cette hypothèse. En effet, étant donné que la plupart des effets indésirables apparaissent dans les trois premiers mois de traitement, ceux-ci s'expriment autant chez les patients traités sur une longue ou courte durée. De plus, l'analyse en multivariée prenant en compte l'OMS comme facteur de confusion, l'état général du patient ne semble pas intervenir dans l'influence de la toxicité sur la survie.

A ce jour, aucune information n'est retrouvée à propos d'un éventuel lien entre efficacité et toxicité du traitement par anti-PD1 dans la littérature, mais si ces résultats se confirment, ils sont à considérer absolument dans la prise en charge du patient, l'apparition d'une toxicité pouvant être un marqueur prédictif d'efficacité du traitement. Alors qu'actuellement, les toxicités sont largement redoutées lors de l'instauration d'un traitement par immunothérapie, il est en fait nécessaire d'apprendre à les gérer afin de continuer à traiter les patients malgré l'effet indésirable.

Les données de toxicités issues de nos résultats montrent qu'en fait, les toxicités graves sont rares, mais peuvent être très sévères. Le risque d'une modification des pratiques serait d'augmenter la proportion d'effets indésirables graves à cause de la poursuite à tort d'un traitement par immunothérapie. La difficulté réside donc dans l'appréciation de la balance bénéfice-risque lors de l'apparition d'une toxicité. Dès lors, il paraît indispensable d'apprendre à gérer aux mieux les effets indésirables.

Pour ce faire, en Midi-Pyrénées, un outil d'aide à la prescription a été diffusé par le réseau Oncomip® afin d'aider les prescripteurs à détecter et traiter les effets indésirables provoqués par les inhibiteurs de checkpoints. Celui-ci prévoit, entre-autre, une check-list interrogatoire pour détecter les effets indésirables (*Voir annexe 9*), et un annuaire régional des référents pour la gestion des toxicités.

Finalement, les effets indésirables de l'immunothérapie ne sont pas à redouter, mais plutôt à intégrer à la prise en charge afin de pouvoir traiter plus longtemps les patients qui présentent des toxicités, puisqu'à priori, il s'agirait de patients répondeurs.

CONCLUSION

Le coût élevé des nouvelles molécules d'immunothérapie et le risque de non remboursement en cas de prescription hors indication rend indispensable l'élaboration avec précision d'un référentiel de bon usage. C'est pourquoi il a été nécessaire de déterminer clairement quels sont les patients éligibles au traitement afin d'en faire bénéficier tous ceux qui répondent aux critères de l'indication et chez qui la balance bénéfice/risque est favorable à l'instauration du traitement.

Notre étude a permis de montrer d'une part que les résultats obtenus lors de l'utilisation des anti-PD1 en pratique courante sont transposables à ceux retrouvés dans les essais cliniques et d'autre part d'identifier les variables qui semblent influencer l'efficacité du traitement.

Tout d'abord, les critères d'éligibilité au traitement ont pu être redéfinis. La fiche d'accès élaborée à la fin des ATU du pembrolizumab et du nivolumab imposait aux patients de respecter les caractéristiques des indications issues de leurs PTU respectifs. Celles-ci prenaient en compte entre autres le stade de la maladie, l'état général du patient, la présence ou l'absence de métastases cérébrales, le statut mutationnel B-RAF en oncodermatologie, l'histologie et la ligne de traitement en oncologie thoracique. Dans les nouvelles indications de l'AMM, les seuls critères restrictifs sont le stade de la maladie dans les deux indications, et la ligne de traitement en oncologie thoracique. L'analyse de nos données permet de repositionner l'ensemble de ces critères et de les adapter aux résultats obtenus en pratique courante. Elle montre que la prise en compte de tous les critères établis dans la fiche d'accès au traitement est vraisemblablement trop restrictive et qu'il sera plus juste, une fois les médicaments inscrits sur les listes de remboursement, de se rapprocher des conditions de l'AMM, c'est-à-dire de prendre en compte le stade de la maladie dans tous les cas et la ligne de traitement en oncologie thoracique. Cependant, la prise en compte de l'état général en plus du stade de la maladie est non négligeable dans l'évaluation de la balance bénéfice-risque du nivolumab et du pembrolizumab. En pneumologie, il s'agira également de considérer l'histologie du cancer étant donné le pronostic plus défavorable du type épidermoïde.

De plus, la constatation d'une relation toxicité-efficacité et de l'apparition de la plupart des effets indésirables immunologiques dans les trois premiers mois de traitement identifie la toxicité de l'immunothérapie comme un potentiel marqueur prédictif et précoce de réponse au traitement. Il est donc important d'apporter un intérêt particulier aux effets indésirables,

d'apprendre à les identifier et à les traiter correctement, pour ne pas arrêter prématurément l'immunothérapie chez un patient possiblement répondeur, tout en évitant l'apparition d'une toxicité grave dont les dommages peuvent être conséquents.

Finalement, il est important de souligner que ces premiers résultats ne sont que le fruit d'une analyse intermédiaire et qu'il est indispensable de continuer à suivre les patients traités par immunothérapie. La poursuite de notre recueil prospectif permettra de confirmer nos résultats avec plus de puissance en incluant un plus grand nombre de patients dans l'étude, et de rendre nos données plus matures en prenant plus de recul par rapport aux dates d'initiation du traitement. Il sera toujours nécessaire d'ajuster nos référentiels de bon usage d'une part aux nouveautés de l'AMM, (par exemple l'association du nivolumab à l'ipilimumab dans le traitement du mélanome avancé, nouvelle indication du nivolumab dans le traitement du carcinome rénal à cellules claires), et d'autre part aux résultats obtenus en pratique courante.

Les résultats convaincants de cette étude évoquent la mise en place d'un suivi similaire pour l'ensemble des nouvelles molécules onéreuses en cancérologie. Le recueil des données relatives au traitement et aux toxicités en prospectif a l'avantage d'être réalisable en pratique courante lors de la validation pharmaceutique. Cependant, l'entrée des données initiales relatives aux patients, le suivi des patients après arrêt du traitement et l'analyse des données requiert du temps de travail et une formation adaptée. En cancérologie, le nombre de molécules innovantes qui obtiennent l'AMM est en constante augmentation.

De plus, de nombreux essais cliniques sont encore actuellement en cours, que ce soit pour l'évaluation d'anti-PD1 ou de molécules similaires utilisées dans différentes indications (pathologies digestives, tumeurs solides, cancers des voies aéro-digestives supérieures...), ou en association à d'autres molécules, ou bien pour l'évaluation d'autres thérapies innovantes. Cette problématique risque donc d'être de plus en plus présente, et il sera nécessaire de réfléchir à une organisation adaptée en cas d'un suivi réalisé sur l'ensemble des molécules onéreuses, que ce soit au niveau de l'hôpital ou au niveau régional.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sermet C. La prise en compte de l'innovation thérapeutique dans les politiques de prix et de remboursement des médicaments. *Revue française des affaires sociales*. 1 sept 2007;(374):319-41.
2. Code de la santé publique - Article L5121-8. Code de la santé publique.
3. Degrossat-Théas A. Prix, concurrence et régulation : soutien à l'innovation et prix des médicaments à l'hôpital Th Doctorat. Université Paris Dauphine - Paris IX; 2013
4. ANSM, Emmerich J. Accès précoce aux innovations thérapeutiques. Journée d'information et d'échanges avec les associations de patients; 2012 décembre [cité 25 févr 2016]. Disponible sur:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2736cbbbd0cc22b55de1ff57b30fe67a.pdf
5. Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 dite Huriet relative a la protection des personnes qui se pretent a des recherches biomédicales. 88-1138 décembre, 1988.
6. Cadranel J, Créquit P, Vieira T, Ruppert A-M, Gounant V, Lavolé A, et al. Comment offrir à tous un accès aux thérapeutiques innovantes ? *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. nov 2015;7(4):462-75.
7. Code de la santé publique - Article L5121-12. Code de la santé publique.
8. Lelièvre N, Bruxelles J. Autorisation temporaire d'utilisation nominative d'un médicament et obligations du médecin prescripteur. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement*. juin 2007;8(3):182-6.
9. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation? [cité 26 mars 2016]. Disponible sur:
[http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0)
10. Mouly S, Delcey V, Diemer M, Bergmann J-F. Évaluation de l'efficacité d'un médicament : de la découverte à la mise sur le marché. *Journal Français d'Ophtalmologie*. janv 2008;31(1):75-9.
11. Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé. 2012-1116 oct 2, 2012.
12. Bras P-L. Régulation des prix des médicaments et contribution française au financement de l'innovation. *Les Tribunes de la santé*. 1 mars 2004;no 2(1):59-71.
13. Directive n° 89/105/CEE du conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champs d'application des systèmes nationaux d'assurance maladie.
14. Code de la sécurité sociale - Article L162-16-4. Code de la sécurité sociale.

15. Code de la santé publique - Article L5123-2. Code de la santé publique.
16. Code de la sécurité sociale - Article R163-4. Code de la sécurité sociale.
17. Code de la sécurité sociale - Article L322-2.
18. Code de la sécurité sociale - Article L162-22-7. Code de la sécurité sociale.
19. Code de la sécurité sociale - Article L162-16-6. Code de la sécurité sociale.
20. Décret n° 2016-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. 2016-349 mars 24, 2016.
21. Code de la sécurité sociale - Article L162-22-13. Code de la sécurité sociale.
22. Ministère des Affaires sociales et de la Santé - Les missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI) - Système de santé et médico-social. [cité 27 mars 2016]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/article/les-missions-d-enseignement-de-recherche-de-reference-et-d-innovation-merri>
23. Ministère des Affaires sociales et de la Santé - Médicaments sous ATU - Système de santé et médico-social. [cité 27 mars 2016]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/article/medicaments-sous-atu>
24. Circulaire n° DGS/DSS/DGOS/1C/PF2/PF4/2014/144 du 8 juillet 2014 relative aux conditions de mise en œuvre des dispositions de l'article 48 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2014. [cité 11 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.medicaments.social-sante.gouv.fr/>
25. Grandfils N. Fixation et régulation des prix des médicaments en France. Revue française des affaires sociales. 1 sept 2007;(374):53-72.
26. Institut National Du Cancer - Les cancers en France en 2015 - L'essentiel des faits et chiffres. [cité 20 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2015-L-essentiel-des-faits-et-chiffres>
27. Servat M. Compte rendu de la réunion sur les immunothérapies - CHU de Toulouse, IUCT. 2015.
28. Code de la sécurité sociale - Article L138-10. Code de la sécurité sociale.
29. Code de la sécurité sociale - Article L162-17-4. Code de la sécurité sociale.
30. Décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. 2008-1121 oct 31, 2008.
31. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. 2011-2012 décembre, 2011.

32. Code de la sécurité sociale - Article L162-17-2-1. Code de la sécurité sociale.
33. Delval cécile. ATU, RTU, essais cliniques Point de situation. [cité 28 mars 2016].
Disponible sur:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e33ec13085ef74248d927b51f15a5129.pdf
34. Arrêté du 12 février 2015 fixant le montant forfaitaire et la liste des prestations d'hospitalisation mentionnés à l'article L. 162-22-7-2 du code de la sécurité sociale | Legifrance. [cité 19 mai 2016]. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2015/2/12/AFSS1503179A/jo/texte>
35. Muenst S, Läubli H, Soysal SD, Zippelius A, Tzankov A, Hoeller S. The immune system and cancer evasion strategies: therapeutic concepts. *J Intern Med*. 8 janv 2016;
36. Honeychurch J, Cheadle EJ, Dovedi SJ, Illidge TM. Immuno-regulatory antibodies for the treatment of cancer. *Expert Opin Biol Ther*. juin 2015;15(6):787-801.
37. Wolchok JD, Saenger Y. The mechanism of anti-CTLA-4 activity and the negative regulation of T-cell activation. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 4:2-9.
38. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*. 20 sept 2014;384(9948):1109-17.
39. Shrimali RK, Janik JE, Abu-Eid R, Mkrtichyan M, Khleif SN. Programmed death-1 & its ligands: promising targets for cancer immunotherapy. *Immunotherapy*. 2015;7(7):777-92.
40. Slimano F, Roessle C, Blanc C, De Maleissye M-F, Bauler S. [Updates on prevention and treatment of melanoma: Pharmacist involvements and challenges]. *Ann Pharm Fr*. 8 mars 2016;
41. Delmas A. Implication de la voie de signalisation c-Jun/RhoB/AKT dans la résistance des cellules de mélanome au Vemurafenib [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2013 [cité 9 avr 2016]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/234/>
42. Redman JM, Gibney GT, Atkins MB. Advances in immunotherapy for melanoma. *BMC Medicine*. 2016;14:20.
43. Merck Sharp & Dohme. Résumé des Caractéristiques du Produit - INTRONA 10 millions d'UI/ml, solution injectable ou pour perfusion.
44. TEVA SANTE. Résumé des caractéristiques du produit - CISPLATINE 1 mg/1 ml, solution pour perfusion.
45. INCa,. Recommandations professionnelles Cancer du poumon non à petites cellules. Collection Recommandations & référentiels; 2010.
46. Lilly France S.A.S. Résumé des Caractéristiques du Produit - ALIMTA 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

47. Roche. Résumé des Caractéristiques du Produit - Avastin 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion.
48. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*. mars 2007;7(3):169-81.
49. Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, Khan KD, Pavlick AC, Cranmer LD, et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma. *Invest New Drugs*. 16 janv 2010;29(3):489-98.
50. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *The Lancet Oncology*. févr 2010;11(2):155-64.
51. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, Gajewski TF, Pehamberger H, Bondarenko IN, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol*. août 2010;21(8):1712-7.
52. Hamid O, Schmidt H, Nissan A, Ridolfi L, Aamdal S, Hansson J, et al. A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. *J Transl Med*. 2011;9:204.
53. Weber J, Thompson JA, Hamid O, Minor D, Amin A, Ron I, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clin Cancer Res*. 1 sept 2009;15(17):5591-8.
54. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 19 août 2010;363(8):711-23.
55. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 30 juin 2011;364(26):2517-26.
56. Arrêté du 6 avril 2012 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics | Legifrance [Internet]. [cité 30 mars 2016]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2012/4/6/ETSS1210282A/jo>
57. Patt D, Rembert D, Bhor M, Bhowmik D, Rao S. A Real-World Observational Study of Patients with Advanced Melanoma Receiving First-Line Ipilimumab in a Community Practice Setting. *Journal of Cancer Therapy*. 2014;5:1049-58.
58. Haute Autorité de Santé - YERVOY (ipilimumab), anticorps monoclonal [Internet]. [cité 29 mars 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1779495/fr/yervoy-ipilimumab-anticorps-monoclonal
59. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 1 juill 2010;28(19):3167-75.

60. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 28 juin 2012;366(26):2443-2454.
61. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer. *N Engl J Med*. 28 juin 2012;366(26):2455-2465.
62. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab. *JCO*. 1 avr 2014;32(10):1020-1030.
63. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *New England Journal of Medicine*. 22 janv 2015;372(4):320-330.
64. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. avr 2015;16(4):375-384.
65. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - Onze avis favorables pour de nouvelles AMM : retour sur la réunion d'avril 2015 du CHMP - Point d'Information. [cité 29 mars 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-des-medicaments-a-usage-humain-CHMP/Onze-avis-favorables-pour-de-nouvelles-AMM-retour-sur-la-reunion-d-avril-2015-du-CHMP-Point-d-Information>
66. Haute Autorité de Santé - Décision n° 2015.0198/DC/SEESP du 9 septembre 2015 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'impact significatif du produit NIVOLUMAB BMS sur les dépenses de l'assurance maladie. [cité 29 mars 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2061957/fr/decision-n-2015-0198/dc/seesp-du-9-septembre-2015-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-constatant-l-impact-significatif-du-produit-nivolumab-bms-sur-les-depenses-de-l-assurance-maladie
67. Haute Autorité de Santé - AVIS N° 2016.0002/AC/SEM du 13 janvier 2016 du collège de la Haute Autorité de Santé en vue de l'inscription sur la liste prévue à l'article L.5123-2 du code de la santé publique de la spécialité OPDIVO (nivolumab) dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique). [cité 30 mars 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2588709/fr/avis-n-2016-0002/ac/sem-du-13-janvier-2016-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-en-vue-de-l-inscription-sur-la-liste-prevue-a-l-article-l-5123-2-du-code-de-la-sante-publique-de-la-specialite-opdivo-nivolumab-dans-le-traitement-du-melanome-avance-non-resecable-ou-metastatique
68. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - Avis 3 février 2016- Nivolumab. [cité 30 mars 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2612055/fr/opdivo
69. Avis favorable pour l'octroi d'une AMM pour sept nouveaux médicaments : retour sur la réunion de mars 2016 du CHMP - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 28 mai 2016]. Disponible sur:

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-des-medicaments-a-usage-humain-CHMP/Avis-favorable-pour-l-octroi-d-une-AMM-pour-sept-nouveaux-medicaments-retour-sur-la-reunion-de-mars-2016-du-CHMP-Point-d-information>

70. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu W-J, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*. 11 juill 2013;369(2):134-44.
71. Long-term efficacy of pembrolizumab (pembro; MK-3475) in a pooled analysis of 655 patients (pts) with advanced melanoma (MEL) enrolled in KEYNOTE-001. *J Clin Oncol*. [cité 14 mars 2016]; Disponible sur: <http://meetinglibrary.asco.org/content/148580-156>
72. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. août 2015;16(8):908-18.
73. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 25 juin 2015;372(26):2521-32.
74. ANSM - MSD France. Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. Pembrolizumab MSD France, 50mg, poudre pour solution pour perfusion. 2015 [cité 14 mars 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29f282adb085277eab973195fdc37923.pdf
75. Merck Sharp & Dohme Limited. Résumé des Caractéristiques du Produit - KEYTRUDA 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.
76. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO*. 20 juin 2015;33(18):2004-12.
77. Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. mars 2015;16(3):257-65.
78. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 9 juill 2015;373(2):123-35.
79. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 oct 2015;373(17):1627-39.
80. Haute Autorité de Santé. Annexe avis n°2015.0077/sem du 16 sept 2015 Identification des alternatives pour un médicament post-ATU, pré-inscription OPDIVO (NIVOLUMAB BMS) 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. 2015.

81. European Medicines Agency - News and Events - New treatment option for patients with advanced lung cancer. [cité 29 mars 2016]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/05/news_detail_002335.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
82. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - Avis favorables pour 19 nouvelles AMM de médicaments : retour sur la réunion de septembre 2015 du CHMP - Point d'information. [cité 29 mars 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-des-medicaments-a-usage-humain-CHMP/Avis-favorables-pour-19-nouvelles-AMM-de-medicaments-retour-sur-la-reunion-de-septembre-2015-du-CHMP-Point-d-information>
83. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 18 déc 2015;
84. Hamanishi J, Mandai M, Matsumura N, Abiko K, Baba T, Konishi I. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues. *Int J Clin Oncol*. 22 févr 2016;17(12).
85. CoMeDiMS IUCT. Protocole d'utilisation - Référentiel de Bon usage des Anti-PD1.
86. Bristol-Myers Squibb. Résumé des Caractéristiques du Produit - OPDIVO 10mg/ml, solution à diluer pour perfusion.
87. Mercierolle M, De Chevigny A, Maucorps C, Chatron C, Chedru-Legros V, Breuil C. Nivolumab versus Pembrolizumab en dermatologie : étude d'impact budgétaire. *Hopipharm* 2016;
88. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2 juill 2015;373(1):23-34.
89. NIVOLUMAB 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 5 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-arretees/Liste-des-ATU-de-cohorte-arretees/NIVOLUMAB-10-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion>
90. Shimizu T, Seto T, Hirai F, Takenoyama M, Nosaki K, Tsurutani J, et al. Phase 1 study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in Japanese patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs*. 2016;34:347-54.
91. Wolchok JD, Hodi FS, Weber JS, Allison JP, Urban WJ, Robert C, et al. Development of ipilimumab: a novel immunotherapeutic approach for the treatment of advanced melanoma. *Ann N Y Acad Sci*. juill 2013;1291(1):1-13.
92. Weber JS, O'Day S, Urban W, Powderly J, Nichol G, Yellin M, et al. Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 20 déc 2008;26(36):5950-6.

ANNEXE 1 : données d'efficacité de l'ipilimumab issues des études cliniques

Etude	Type d'essai	Molécules comparées	Mediane de suivi (mois)	Taux de survie globale à 1 an (%, 95% CI)	Médiane de survie globale (mois, 95%CI)	Meilleur taux de réponse global (%, 95%CI)
CA 184-022 (91)	Phase II n = 217	ipilimumab 10 mg/kg	10,7 (3,6–23,3)	48,6 (36,8–60,4)	11,4 (6,9–16,1)	11,1 (4,9–20,7)
		ipilimumab 3 mg/kg	8,7 (4,0–22,3)	39,3 (28,0–50,9)	8,7 (6,9–12,1)	4,2 (0,9–11,7)
		ipilimumab 0,3 mg/kg	8,3 (3,5–15,3)	39,6 (28,2–51,2)	8,6 (7,7–12,7)	0,0 (0,0–4,9)
CA 184-007 (92)	Phase II n = 115	ipilimumab 10 mg/kg + budesonide	12,6 (5,6-22,1)	55,9 (42,7-68,8)	17,7 (6,8, -)	12,1
		ipilimumab 10mg/kg + placebo	16,3 (9,1-21,4)	62,4 (49,4-75,1)	19,3 (12,0, -)	15,8
CA 184-004 (52)	Phase II n = 82	ipilimumab 3 mg/kg			12,9	7,5 (1,6-20,4)
		ipilimumab 10 mg/kg			11,8	11,9 (4,0, 25,6)
MDX010-08 (49)	Phase II n = 76	ipilimumab 3 mg/kg + dacarbazine 250 mg/m ²	20,9	62	14,3 (10,2–18,8)	14,3 (4,8–30,3)
		ipilimumab 3 mg/kg seul	16,4	45	11,0 (6,1–15,6)	5,4 (0,7–18,2)
CA 184-008 (51)	Phase II n = 155	ipilimumab 10 mg/kg	10,0 (0,23- 33,1)	47,2 (39,5- 55,1)	10,2 (7,6- 16,3).	5,8 (2,7 – 10,7%)
MDX010-20 (54)	Phase III n = 676	ipilimumab 3mg/kg	27,8	45,6	10,1 (8,0 - 13,8)	10,9
		gp100	17,2	25,3	6,4 (5,5 - 8,7)	
		ipilimumab 3mg/kg + gp100	21,0	43,6	10,0 (8,5 - 11,5)	
CA 184-024 (55)	Phase III n= 502	ipilimumab 10 mg/kg + dacarbazine 850 mg/m ²		47	11,2	15,2
		placebo + dacarbazine seule 850 mg/m ²		36,3	9,1	10,3

ANNEXE 2 : données de toxicité de l'Ipilimumab issues des études cliniques

Etude	Molécules comparées	Effets indésirables tous grades (pourcentage)	Effets indésirables de grade 3 ou plus (pourcentage)	Effets indésirables entraînant l'interruption du traitement (pourcentage)	Effets indésirables les plus fréquents
MDX010-20 (54)	Ipilimumab 3mg/kg	60	10 à 15		Diarrhées
	gp100	32	3,0		
CA 184-022 (50)	Ipilimumab 3 mg/kg	49,2		9,8	Diarrhées, nausées, vomissements
	Ipilimumab 10 mg/kg	53,5		26,8	
CA 184-007 (53)	ipilimumab 10 mg/kg + budesonide	90		26	Diarrhées
	Ipilimumab mg/kg + placebo	95		32	
CA 184-004 (52)	Ipilimumab 3 mg/kg	82,5	15 ,0	12,5	
	Ipilimumab 10 mg/kg	76,2	31,0	26,2	
MDX010-08 (49)	Ipilimumab 3 mg/kg + dacarbazine 250 mg/m2		22,9	2,6	Nausées, asthénie
	Ipilimumab 3 mg/kg alone		12,8	8,6	
CA 184-008 (51)	ipilimumab 10mg/kg	54,2	28		Immunologique

Annexe 3 : données d'efficacité du nivolumab issues des études cliniques

	Nom de l'essai	Description de l'essai	Molécules comparées	Durée médiane de suivi (mois)	SSP (mois), IC 95%	Taux SSP à 6 mois (%), IC 95%	Taux de survie globale à un an (%), IC 95%	Survie globale (mois)	Taux de réponse global (%), IC 95%
Mélanome	Topalian SL et al (60)	Phase I n = 107	Nivolumab 3mg/kg		9,7 (1,9-16,4)			20,3 (8.2 - NA)	41,2 (18,4-67,1)
			Nivolumab toutes doses		3,7 (1,9-9,1)		62 (53-72)	16,8 (12,5-31,6)	30,8 (22,3-40,5)
	Checkmate 066(63)	Phase III n = 418 1 ^{ère} ligne	Nivolumab	8,9	5,1 (3,5-10,8)		72,9 (65,5-78,9)	NA	40 (33,3 - 47,0)
			Dacarbazine	6,8	2,2 (2,1 -2,4)		42,1 (33,0-59,0)	10,8	13,9 (9,5-19,4)
	CheckMate 037 (64)	Phase III n = 405	Nivolumab 3mg/kg		4,7 (2,3–6,5)	48 (38–56)			31,1 (23,1-40,2)
			Chimiothérapie		4,2 (2,1–6,3)	34 (18–51)			8,3 (2,8–18,4)
	CheckMate 067 (88)	Phase III n = 945 1 ^{ère} ligne	Ipilimumab + nivolumab	12,2-12,5	11,5 (8,9 – 22,2)				57,6 (52,0–63,2)
			Ipilimumab monothérapie		2,9 (2,8 -3,4)	29 (24-34)			19,0 (14,9–23,8)
			Nivolumab monothérapie		6,9 (4,3 – 9,5)	52 (46-57)			43,7 (38,1–49,3)
CBNPC	Gettinger et al (76)	Phase I N = 129	Nivolumab 1, 3 ou 10 mg/kg		2,3 (1,8- 3,7)	33	42 (33-50)	9,9 (7,8 – 12,4)	17,1 (11,0 - 24,7)
			Nivolumab 3mg/kg				56 (38- 71)	14.9 (7,3- 30,3).	
	Checkmate 063 (77)	Phase II n = 117	Nivolumab 3 mg/kg		1,9 (1,8–3,2)	25,9 (18,0-34,6)	40 ,8 (31,6–49,7)	8,2 (6,1–10,9)	14,5 (8,7–22,2)
	Checkmate 057 (79)	Phase III n = 582	Nivolumab 3mg/kg		2,3 (2,2 -3,3)		51 (45 - 56)	12.2 (9.7 - 15.0)	19 (15 – 24)
			Docetaxel 75 mg m ²		4,2 (0,5- 4,9)		39 (33 -45)	9.4 (8.1 - 10.7)	12 (9 – 17)
	Checkmate 017 (78)	Phase III n = 272	Nivolumab, 3 mg/kg		3,5 (2,1 – 4,9)		42 (34 - 50)	9,2 (7,3 – 13,3)	20 (14 – 28)
			Docetaxel, 75 mg/m ²		2,8 (2,1 – 3,5)		24 (17 - 31)	6,0 (5,1 – 7,3)	2,9 (5 – 15)

Annexe 4 : données de toxicité du nivolumab issues des études cliniques

	Etude	Molécules comparées	Effets indésirables tous grades (pourcentage)	Effets indésirables de grade 3 ou plus (pourcentage)	Effets indésirables entraînant l'interruption du traitement (pourcentage)	Effets indésirables les plus fréquents
Mélanome	Topalian SL et al (60)	Nivolumab 3mg/kg	38	4		Asthénie, anorexie, diarrhées, nausées, toux, dyspnée, constipation, vomissement, rash, fièvre, céphalée
		Nivolumab toutes doses	41	6	5	
	Checkmate 066 (63)	Nivolumab	74,3	11,7	6,8	Asthénie, prurit, nausées, diarrhées
		Dacarbazine	75,6	17,6	11,7	
	CheckMate 037 (64)	Nivolumab 3mg/kg	68	9	13	fatigue, prurit, diarrhées
		Chimiothérapie	79	31	16	
	CheckMate 067 (88)	Ipilimumab + nivolumab	95,5	55	36,4	Diarrhées, asthénie, prurit
		Ipilimumab monothérapie	86,2	27,3	14,8	
		Nivolumab monothérapie	82,1	16,3	7,7	
CBNPC	Gettinger et al (76)	Nivolumab 1, 3 ou 10 mg/kg	71	14		Asthénie, anorexie, diarrhées
		Nivolumab 3mg/kg				
	Checkmate 063 (77)	Nivolumab 3 mg/kg	74	17		Cutané, digestive, asthénie
	Checkmate 057 (79)	Nivolumab 3mg/kg	69	10		Asthénie, nausées, anorexie
		Docetaxel 75 mg m ²	88	54		Neutropénie, asthénie, nausées, alopécie
	Checkmate 017 (78)	Nivolumab, 3 mg/kg	58	7	3	Asthénie, anorexie
		Docetaxel, 75 mg/m ²	86	55	10	Neutropénie, asthénie, alopécie, nausées

Annexe 5 : données d'efficacité du pembrolizumab issues des études cliniques

	Nom de l'essai	Type d'essai	Molécules comparées	SSP (mois), 95% CI	Taux SSP à 6 mois (%), 95%CI	Taux de survie globale à un an (%)	Survie globale (mois)	Taux de réponse global (%)
Mélanome	Keynote 001 (71)	Phase I n = 655	Pembrolizumab toutes doses (2mg/kg - 10mg/kg)	5,2 (3,6-5,5)	44	67		34
	Keynote 002 (72)	Phase II n = 540	Pembrolizumab 2mg/kg	2,9 (2,8-3,8)	34 (27-41)			21
			Pembrolizumab 10mg/kg	2,9 (2,8-4,7)	38 (27-41)			25
			Chimiothérapie	2,7 (2,5-2,8)	16 (10-22)			4
	Keynote 006 (73)	Phase III n = 834	Pembrolizumab 10mg/kg q3w	4,1 (2,9 – 6,9)	46,4	68,4		32,9
			Pembrolizumab 10mg/kg q2w	5,5 (3,4 – 6,9)	47,3	74,1		33,7
			Ipilimumab 3mg/kg	2,8 (2,8 – 2,9)	26,5	58,2		11,9
Poumon	Keynote 010 (83)	Phase II/III n = 1034	Pembrolizumab 2 mg/kg,	3,9 (3,1–4,1)		43,2	10,4 (9,4–11,9)	18
			Pembrolizumab 10 mg/kg	4,0 (2,7–4,3)		52,3	12,7 (10,0–17,3)	18
			Docetaxel 75 mg/m ²	4,0 (3,1–4,2)		34,6	8,5 (7,5–9,8)	9

Annexe 6 : données de toxicité du pembrolizumab issues des études cliniques

	Etude	Molécules comparées	Effets indésirables tous grades (pourcentage)	Effets indésirables de grade 3 ou plus (pourcentage)	Effets indésirables entraînant l'interruption du traitement (pourcentage)	Effets indésirables les plus fréquents
Mélanome	Keynote 002 (72)	Pembrolizumab 2mg/kg	67	11	8	Asthénie, Oedème generalise, myalgies.
		Pembrolizumab 10mg/kg	73	14	8	Hypopituitarisme, colites, diarrhées, anorexie, hyponatrémie, pneumopathie
		Chimiothérapie	81	26	18	Anémie, asthénie, neutropénie, leucopénie
	Keynote 006 (73)	Pembrolizumab 10mg/kg	72,9	10,1	6,9	Asthénie, diarrhées, rash, prurit
		Pembrolizumab 10mg/kg	79,5	13,3	4,0	Asthénie, diarrhées, rash, prurit
		Ipilimumab 3mg/kg	73,0	19,9	9,4	Prurit , diarrhées, asthénie, rash
Poumon	Keynote 010 (83)	Pembrolizumab 2 mg/kg	63	13	4	Anorexie, asthénie, nausées, rash
		Pembrolizumab 10 mg/kg	66	16	5	Asthénie , rash anorexie , nausées
		Docetaxel 75 mg/m ²	81	35	10	Alopécie, asthénie, anorexie , diarrhées, nausées, neutropénie

Annexe 7 : feuille de saisie des données

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R			
1	ID	DCI			IPP	Nom	Date C1	Etablissement													
2											Enregistrer données										
3																					
4		date (ecrire '03 si < 10)			dose																
5		JJ	MM	AAAA													date US	Date (fr)			
6	Traitement																				
7		date (ecrire '03 si < 10)																			
8		14/01/1900			conclusion imagerie												date US	Date (fr)			
9	PFS imagerie						!! Penser à remplir la conclusion clinique!!														
10		date (ecrire '03 si < 10)																			
11		JJ	MM	AAAA	conclusion clinique	progression	site progressio	site progres	site progres	site progres	site progression	5					date US	Date (fr)			
12	PFS Clinique																				
13		date (ecrire '03 si < 10)																			
14		JJ	MM	AAAA	conclusion	Décès											date US	Date (fr)			
15	OS						!! Si plusieurs toxicités enregistrer les TOX 2, 3 et 4 avant d'enregistrer les données globales!!														
16							TOX 2		TOX 3		TOX 4										
17		date (ecrire '03 si < 10)			Toxicité tout grade																
18		JJ	MM	AAAA	Toxicité 1	Commentaire	Toxicité 2	Commentaire	Toxicité 3	Commentaire	Toxicité 4	Commentaire	Toxicité 1	Commentaire	Toxicité 2	Commentaire	Toxicité 3	Commentai			
19	Toxicité																				
20																					
21		JJ	MM	AAAA	Motif		Traitement après progression										date US	Date (fr)			
22	dernier cycle avant arrêt																				
23																					

Patient : Nom : _____ IPP : _____
 Prénom : _____
 Date de naissance : ____/____/____

 Date de la demande initiale : ____/____/____

 Nom du médecin référent : _____

 Etablissement d'origine : _____

☐ Primo-prescription ☐ Renouvellement (Si renouvellement :
 Maladie stable) ☐ Réponse objective ☐
 Médicament prescrit / posologie : _____

Pathologie :
 Mutation BRAFV600 : ☐ Oui ☐ Non
 Si oui :
 Echappement et/ou contre-indication aux inhibiteurs BRAFV600 : ☐ Oui ☐ Non
 Stade AJCC :
☐ IIIc
☐ IV ☐ M1a
 ☐ M1b
 ☐ M1c
 Localisations cérébrales : ☐ Oui ☐ Non
 Symptomatiques : ☐ Oui ☐ Non
 Patient éligible à un essai clinique ☐ Oui ☐ Non

Antécédents/Co-morbidités :
 Statut OMS : ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
 Corticothérapie systémique > 10 mg equ prednisone: ☐ Oui ☐ Non
 Maladie auto-immune : ☐ Oui ☐ Non
 Immunosuppresseur : ☐ Oui ☐ Non

Validation RCP régionale de recours patient remplit les critères d'éligibilité au traitement :

☐ Oui ☐ Non

Date : ____/____/____

Signature :

Enregistrement pharmacie

☐ Oui ☐ Non

Date : ____/____/____

Signature :

Formulaire d'accès au traitement par inhibiteur de Checkpoint / oncologie thoracique

Patient : Nom : _____ IPP : _____
 Prénom : _____
 Date de naissance : ____/____/____
 Date de la demande initiale : ____/____/____
 Nom du médecin référent : _____
 Etablissement d'origine : _____
☐ Primo-prescription ☐ Renouvellement (Si renouvellement : ☐ Réponse objective
☐ Maladie stable)
 Médicament prescrit / posologie : _____

Pathologie :
 CBNPC : ☐ Oui ☐ Non
☐ Epidermoïde ☐ Non épidermoïde
 Stade : ☐ IIIb ☐ IV TNM : ____/____/____
 Localisations cérébrales : ☐ Oui ☐ Non
 Symptomatiques : ☐ Oui ☐ Non
 Traitements précédents : _____

 Mutation EGFR : ☐ Oui ☐ Non
 Si oui Echappement et/ou contre-indication aux inhibiteurs EGFR : ☐ Oui ☐ Non
 Mutation/translocation ALK : ☐ Oui ☐ Non
 Si oui Echappement et/ou contre-indication aux inhibiteurs ALK : ☐ Oui ☐ Non
 Patient éligible à un essai clinique ☐ Oui ☐ Non

Antécédents/Co-morbidités :
 Statut OMS : ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
 Corticothérapie systémique > 10 mg equ prednisone: ☐ Oui ☐ Non
 Pathologie auto-immune : ☐ Oui ☐ Non
 Immunosuppresseur : ☐ Oui ☐ Non

Validation RCP patient remplit les critères d'éligibilité au traitement : ☐ Oui ☐ Non
 Date : ____/____/____

Signature :

Enregistrement pharmacie
☐ Oui ☐ Non
 Date : ____/____/____
 Signature :

**Annexe 9 : extrait de l'outil d'aide a la prescription des
inhibiteurs de check points en oncologie (élaboré par Oncomip[®])**

2- Check-list interrogatoire effets indésirables :

a. Symptômes généraux :

- i. Fièvre
- ii. Asthénie
- iii. Sueurs
- iv. Frilosité

b. Symptômes spécifiques

- i. Céphalées
- ii. Troubles visuels
- iii. Toux
 - 1. Sèche
 - 2. Productive
- iv. Dyspnée
 - 1. NYHA 1 / 2 / 3 / 4
- v. Douleurs abdominales
- vi. Diarrhée
 - 1. Nombre de selles par jour
 - 2. Aspect des selles
 - a. Glaireuses
 - b. Glairo sanglantes
 - c. Sanglantes
 - d. Liquides
- vii. Paresthésies des extrémités
- viii. Troubles moteurs

c. Bilan biologique

- i. Hémato : NFS, Plaq
- ii. Iono / urée, créatinine
- iii. TGO, TGP, GGT, P alcalines, bilirubine
- iv. LDH
- v. Calcémie
- vi. TSH, T4

**INNOVATION THERAPEUTIQUE EN ONCOLOGIE :
PROBLEMATIQUE DE L'ACCES ET DE L'EVALUATION EN PRATIQUE COURANTE.
EXEMPLE DU SUIVI DES ANTI-PD1**

L'innovation thérapeutique proposée par les nouvelles molécules d'immunothérapie, le nivolumab et le pembrolizumab, a modifié la prise en charge thérapeutique du mélanome avancé et du cancer du poumon non à petites cellules. Le coût élevé de ces médicaments et le périmètre de remboursement limité a imposé la mise en place d'une organisation particulière au sein de l'hôpital dans le but de garantir leur bon usage. Un suivi prospectif des prescriptions a été réalisé depuis la date des premières ATU jusqu'au 31/03/2016. En oncodermatologie, 42 patients traités par nivolumab et 40 patients traités par pembrolizumab ont été inclus. 69 patients ont été traités par nivolumab en oncologie thoracique. Les résultats ont montré un profil d'efficacité et de toxicité similaire à celui des études cliniques quand les molécules sont utilisées en pratique courante. L'analyse des données de survie a permis la recherche de variables qui semblent influencer l'efficacité du traitement. La survie globale est significativement différente en fonction de l'état général des patients traités en oncodermatologie par nivolumab ($p = 0,023$) ou par pembrolizumab ($p < 0,001$). Ce critère, qui fait partie des indications de l'ATU mais pas de celles de l'AMM est à prendre en compte dans la balance bénéfice/risque. En pneumologie, une tendance à la différence en survie globale est observée quand on compare les patients en fonction de la ligne de traitement ($p = 0,072$). Dans les deux indications, la toxicité semble être un critère prédictif d'efficacité du traitement. En analyse multivariée la toxicité ressort comme un facteur indépendant associé à la survie (en oncodermatologie, $p = 1,63.10^{-5}$ pour le nivolumab et $p = 0,02959$ pour le pembrolizumab, et en pneumologie, $p = 0,0289$). La cinétique d'apparition des toxicités a montré que la plupart des effets indésirables était exprimée dans les trois premiers mois de traitement. En conclusion, les résultats de notre étude ont permis de réajuster les critères d'accès au traitement et soulignent qu'il est important d'apprendre à gérer les toxicités qui sont possiblement un marqueur prédictif de réponse.

**THERAPEUTIC INNOVATION IN ONCOLOGY :
THE PROBLEMS OF ACCESS AND EVALUATION IN DAILY PRACTICE.
AN EXAMPLE OF MONITORING PATIENTS UNDER ANTI-PD1**

The therapeutic innovation proposed by the new molecules in immunotherapy like nivolumab and pembrolizumab has changed the patient care for advanced melanoma and non small cell lung cancer. The high prices of medication and the limited refund policy imposed setting up a particular organisation within the hospitals guaranteeing their good use. A prospective study of prescriptions was performed since the first temporary authorization of utilisation, until 31/03/2016. In oncology, 42 patients under nivolumab were included in the study along with 40 patients under pembrolizumab. 69 patients admitted in pneumology were also treated with nivolumab. Results reveal an efficiency and a toxicity profile similar to one from clinical trials when the molecules are used in common practice. A further analysis of the survival data outlined the variables which tend to influence the efficiency of the treatment. The overall survival is significantly different depending on the performance status of the patients treated in oncology with nivolumab ($p = 0.023$) or with pembrolizumab ($p < 0.001$). This criterion belongs to the temporary authorization of utilisation indications but is missing from the marketing authorization. It should be taken in account in the benefits-risks balance. In pneumology, there is a tendency for the global survival to be different when comparing the patients based on their therapy line ($p = 0.072$). The toxicity seems to be a predictive variable of treatment efficiency in both indications. A multivariate analysis shows the toxicity as an independent factor associated with the survival (in oncology, $p = 1.63.10^{-5}$ for the nivolumab and $p = 0.02959$ for the pembrolizumab, and in pneumology, $p = 0.0289$). The toxicity profile suggests that most of the side effects occurred during the first three months of the treatment. In conclusion the results of this study helped us to readjust the admission criterion of the treatment. Those results also outlined the fact that the toxicity, which could be a predictive response marker, should be taken care of instead of stopping the medication

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : immunothérapie, nivolumab, pembrolizumab, anti-PD1, innovation thérapeutique, mélanome, cancer bronchique non à petites cellules, remboursement, efficacité, toxicité.

**Université Paul Sabatier Toulouse 3- Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des maraîchers
31062 Toulouse Cedex 9**

Directeur de thèse : PUISSET Florent