

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2023

THESE 2023/TOU3/2089

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

BEGUE Elsa

**Vaccins anticancers :
Quelles stratégies pour optimiser la mise sur le marché ?**

23 octobre 2023

Directeur de thèse : Pr. TABOULET Florence

JURY

Président : TABOULET, Florence
1^{er} assesseur : COLACIOS, Céline
2^{ème} assesseur : BITTES, Alexandre
3^{ème} assesseur : MOURY, Benoit

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques
de la Faculté de santé
au 08 mars 2023

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATT OUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme ECHINARD-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 GADEA A.	Pharmacognosie
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. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

A MA DIRECTRICE DE THÈSE ET LES MEMBRES DU JURY

A ma directrice de thèse, le professeur Florence TABOULET,

Cher Professeur Taboulet, je vous remercie très sincèrement pour l'honneur que vous me faite d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir accompagnée et conseillée afin d'en faire une thèse de qualité. Merci beaucoup pour votre disponibilité et votre aide précieuse !

AU JURY,

Le docteur Céline COLACIOS,

Cher Docteur Colacios, je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de Thèse. Votre grande expertise sur le médicament et en particulier en oncologie apportera une richesse aux réflexions autour de ma Thèse. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

Le docteur Benoit MOURY,

Cher Docteur Moury, je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de Thèse. Vos expériences diverses dans l'industrie pharmaceutique dans le domaine de l'oncologie apporteront un regard critique sur les problématiques soulevées lors de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

Le docteur Alexandre BITTÈS,

Cher Docteur Bittès, je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de Thèse. Votre connaissance du monde de l'oncologie et votre expérience au contact des oncologues ne manqueront pas de soulever les limites de cette thèse.

Je voudrais remercier,

A tous les professeurs/enseignants qui, de la faculté de pharmacie de Toulouse à l'École de management de Grenoble, m'ont transmis de précieuses connaissances lors de ces 8 dernières années. C'est un privilège et un honneur d'avoir pu apprendre de vous et je vous suis profondément reconnaissante de m'avoir transmis ce qui me permet de travailler et d'évoluer dans un domaine qui me passionne.

Au Dr. Bonafé et au Dr. Carayon, je vous remercie chaleureusement pour votre accueil et accompagnement lors de mes stages en pharmacie. Vous avez été des exemples que ce soit dans votre gestion de l'officine, votre humanité et votre pédagogie. J'ai énormément appris de vous et, même si j'ai choisi la filière industrie malgré vos conseils d'aller en officine, sachez que je garde cela fortement en tête.

A MA FAMILLE,

A mes parents, Maman, Papa, merci infiniment pour votre support immense et infailible durant toutes ces années, et je ne fais pas seulement référence aux années d'études. Merci pour votre éducation, votre confiance, votre amour et vos encouragements. Je ne serais pas là où je suis aujourd'hui, ni mentalement, ni professionnellement, sans vous.

A ma sœur, Dédé, merci pour ton aide, ton support, nos échanges et pour notre relation. Je t'admire, que ce soit professionnellement ou personnellement, pour ton courage et ta joie. C'est une chance d'être ta petite sœur.

A mes grands-parents, Alice, Éliane, et Émile. J'aurais aimé pouvoir finaliser ces années d'études avec vous. Vos encouragements, votre amour et les modèles de force et de détermination que vous étiez m'accompagneront tout du long de ma vie.

A mon grand-père, Louis, que je n'ai pas eu la chance de connaître mais pour qui j'ai une grosse pensée en ce jour.

A mes tantes Anne-marie, Claire et Martine, mes oncles, Gilbert, Jean-Marie, mon cousin Anthony et ma cousine Alizia, merci pour tous ces moments que nous avons partagés, pour vos encouragements et votre bienveillance et affection. C'est un plaisir de vous voir à chaque fois !

A la famille Debrusse, pour tous ces moments passés ensemble, nos journées crêpes et discussion !

Je vous aime énormément, merci.

A MES AMIS,

A Léa, Lucie, Jérémie et Cyril, Je vous suis éternellement reconnaissante pour tout. Pour votre support, votre amitié, et de manière plus générale, pour le bonheur que vous avez apporté dans ma vie. Je ne serais sans aucun doute pas la même personne sans vous. Vous avez été mes piliers et je suis tellement contente que l'on soit toujours aussi proches des années après le lycée. Grandir à vos côtés m'a clairement rendu plus forte, juste et amoureuse de la vie. Je pourrais citer plein d'anecdotes qui nous lient, vos présences dans les moments difficiles mais ça serait trop long (et ce n'est pas le sujet de cette thèse), donc je résumerais en : vous êtes la famille que j'ai choisie, je vous aime.

A Alice, Clo et LH, vous êtes devenues une part extrêmement importante de ma vie en tellement peu de temps. Vous êtes de ces femmes fortes, libres, incroyablement humaine, généreuses. C'est une chance d'avoir pu vous rencontrer.

Au RN (pas le parti politique, mais la team de GEM et Guillaume), Ben, Alex, Mat, Guillaume, merci énormément pour ces 3 dernières années passées à vos côtés. Vous êtes vraiment des personnes géniales avec un humour dont je ne me lasserai pas de sitôt et j'espère que l'on continuera à tous se voir pendant encore de longues années.

Rox, Marine, Cécé, Juju, merci pour votre gentillesse, votre énergie, votre amitié. J'espère que nous aurons vite l'occasion de nous revoir, les soirées avec vous manquent.

A mes amis de pharma, Coco, Pierre, Iness, Vincent, Mathilde, et tous les autres qui ont fait de ces 6 années de pharma des années géniales d'où je repars avec plein de souvenirs que je n'oublierai jamais.

A Kev, pour ces journées à l'Oncopole que je ne pourrais oublier, pour toujours avoir été là, pour ne pas m'en vouloir de te faire travailler jusqu'à 1h du mat, pour m'avoir toujours aidé, et, de manière plus générale, pour notre amitié. Merci énormément.

PS: Je ne comprends toujours pas ta passion pour Chris Brown mais personne n'est parfait.

A Safia, le temps nous a éloigné mais je sais que l'affection que nous avons l'une pour l'autre est inchangée. Tu es une personne incroyablement forte et un vrai rayon de soleil. Je ne pourrais jamais assez te remercier pour l'aide et le support que tu as été pour moi lors d'une des périodes les plus difficiles à laquelle j'ai dû faire face. Tu fais partie des personnes qui rendent les choses étrangement simples à supporter.

A Camille et Robin, je chéris énormément notre amitié et je suis désolée de ne pas pouvoir plus souvent vous voir (avec votre petit bout de chou maintenant). C'est toujours un grand plaisir de passer du temps avec vous et j'ai hâte de vous revoir !

A Dédé, tu es ma plus vieille amie et tu comptes énormément pour moi ! Ta douceur et ta gentillesse sont admirables et je suis trop contente que l'on soit toujours aussi proche après tant

de temps malgré la distance. J'ai toujours hâte et c'est toujours un plaisir de te voir, toi et ta petite famille !

A Caroline, merci pour tous ces bons moments que nous avons passés ensemble. On a littéralement grandi ensemble. Merci pour ton aide durant toutes ces années, pour ton soutien, pour les rires.

A David, tu m'as supporté et soutenu pendant toutes ces années et je t'en suis extrêmement reconnaissante, merci (et merci à Anne aussi pour son soutien !). Je ne pouvais pas écrire cette thèse sans vous mentionner.

PS : Merci,

Aux artistes, qui ont écrit/chanté/rappé, toutes ces musiques que j'ai pu écouter, non-stop, durant toutes ces années de révision et l'écriture de cette thèse. Vous faites la B.O. de ma vie. Au café et aux BU, l'un que j'espère continuer à boire, l'autre que j'espère ne plus voir.

Table des matières

INTRODUCTION	10
I. ÉTAT DE L'ART DE LA RECHERCHE CLINIQUE	12
A. METHODOLOGIE	12
B. PREMIERE VAGUE	13
C. DEUXIEME VAGUE.....	17
D. ÉVOLUTION POTENTIELLE	20
II. L'ACCES AU MARCHÉ POUR UN MÉDICAMENT INNOVANT	25
A. LE REMBOURSEMENT	25
1. Réglementation en vigueur.....	25
2. Analyse des besoins pour posséder une ASMR III et plus.....	27
B. NEGOCIATION DES PRIX.....	31
C. ÉTUDE DE CAS DE MISE SUR LE MARCHÉ DE MÉDICAMENT INNOVANT	37
1. Le premier vaccin direct contre le cancer commercialisé : Provenge®.....	37
2. Les premiers vaccins indirects contre le cancer : les vaccins contre le VHB.....	41
3. Étude d'accès au marché pour un vaccin anticancéreux indirect : Gardasil®.....	48
4. Echec de la mise sur le marché d'un médicament innovant : Zynteglo®.....	50
5. Commercialisation réussie d'un médicament innovant : les cellules Car-T – Yescarta®.....	51
III. RECOMMANDATIONS.....	54
A. RESULTATS DES ANALYSES	54
1. Analyse des études de cas.....	54
2. Synthèses des informations retenus lors des entretiens.....	56
B. PRECONISATIONS.....	60
1. En amont de l'AMM.....	61
2. Demande d'autorisation de mise sur le marché.....	62
3. Après autorisation de mise sur le marché.....	62
4. Négociations de prix.....	63
5. Commercialisation du médicament.....	64

Tableaux

Tableau 1: Résultats positifs des essais cliniques dans le vaccin anti-cancer, de Phase II/III .	24
Tableau 2: Résumé des critères nécessaires pour atteindre les différents niveaux d'ASMR 1/2	27
Tableau 3: Résumé des critères nécessaires pour atteindre les différents niveaux d'ASMR 2/2	28
Tableau 4: Critères pour une ASMR I.....	30
Tableau 5: Critères pour une ASMR II.....	30
Tableau 6: Critères pour une ASMR III.....	31
Tableau 7: méthodologie de l'essai clinique du vaccin Gardasil®	48
Tableau 8: Données cliniques du vaccin Gardasil	49
Tableau 9: Résumé des analyses des critères de choix pour l'accessibilité aux différents niveaux d'ASMR.....	55
Tableau 10: Synthèse des entretiens réalisés.....	56

Introduction

En 2018, près de 157 400 personnes sont décédées du cancer en France, ce qui en fait la première cause de décès tous sexes confondus. Les conséquences du cancer ne se limitent pas à cela. Ils entraînent aussi, directement ou indirectement par le biais des traitements, des séquelles qui sont présentes chez 63,5 % des patients et des incapacités à trouver un emploi, proche de 20 % cinq ans après le diagnostic.¹

L'impact du cancer sur la santé publique, ainsi que la taille du marché et l'absence de traitements optimaux, en font le domaine thérapeutique le plus prisé par l'industrie pharmaceutique. « L'oncologie est le plus grand domaine thérapeutique pharmaceutique au monde et est hautement concurrentiel », c'est ainsi que le marché des thérapies anticancéreuses était récemment décrit par McKinsey & Company, un cabinet américain de conseil en stratégie.² Avec près de 82 milliards de dollars investis en 2020³, pour un marché économique potentiel estimé à 250 milliards de dollars en 2024, il est en effet le domaine thérapeutique le plus compétitif du marché pharmaceutique.⁴

Au cours des trente dernières années, la recherche en oncologie s'est accélérée dans la prévention/thérapeutique du cancer par la vaccination. Il s'agissait dans un premier temps de prévention contre les virus oncogènes (que l'on nommera la « vaccination anticancer indirect ») avant de se concentrer sur la vaccination directe contre les cellules cancéreuses.

La recherche des vaccins anticancers s'est heurtée, dans les essais cliniques, à différentes problématiques qui ont entraîné une modification de la stratégie d'utilisation de ces traitements. D'un point de vue économique et industriel, la physiopathologie du cancer étant un processus très long (de dizaines d'années à plus de 60 ans⁵), l'évaluation de son efficacité serait longue et coûteuse. En partant du postulat que si un vaccin fonctionne sur des cancers déjà présents, c'est-à-dire qu'il arrive à entraîner une réaction immunitaire dirigée contre les cellules cancéreuses qui permet de les lyser, il doit pouvoir fonctionner dans un but préventif, les recherches se sont penchées sur l'utilisation du vaccin en thérapeutique.

Bien que les grands progrès dans la vaccination contre le cancer soient récents, la recherche ne l'est pas. C'est dernières années, des vaccins contre le cancer ont été mis sur le marché, que ce soient des vaccins indirect tel le vaccin contre l'hépatite B (HBV) et le papillomavirus humain (HPV), ou un cancer direct tek que Sipuleucel-T indiqué dans le cancer de la vessie. Cependant, leur utilisation et commercialisation n'ont pas eu l'effet escompté, pour diverse raison économique, de communication, etc ; malgré des données cliniques démontrées.^{6,7}

Ces succès mitigés soulèvent des questions sur les événements qui pourraient perturber le lancement d'un vaccin contre le cancer, aussi efficace et sûr soit-il, ainsi que ce que l'on attend de l'efficacité d'un tel traitement. L'aspect financier et la méfiance à l'égard de la nouveauté, alimentée par la méfiance à l'égard de la vaccination et de l'industrie pharmaceutique en général, ne garantissent pas le succès commercial d'un vaccin anticancer, indépendamment de la révolution médicale provoquée.

Pour comprendre les raisons pour lesquelles la mise sur le marché d'un vaccin anticancer pourrait échouer, nous allons essayer de comprendre le contexte actuel de la vaccination contre le cancer à travers une analyse des essais cliniques en cours et son évolution potentielle. Nous verrons ensuite les besoins principaux pour permettre une bonne entrée dans le marché du médicament à travers le prix et le remboursement, étroitement lié aux données cliniques des essais pivot d'intérêt pour l'indication concernée ; puis analyserons des cas cliniques de médicament de thérapie innovante ayant entrée de manière plus ou moins réussi.

Ces analyses de cas couplées à l'analyse d'entretiens avec des professionnels de l'industrie pharmaceutique permettront de mieux comprendre les stratégies à adopter pour parvenir à un lancement optimal du produit sur le marché.

I. ÉTAT DE L'ART DE LA RECHERCHE CLINIQUE

A. Méthodologie

Une recherche bibliographique approfondi pour mieux connaître et comprendre le contexte dans lequel s'inscrit la recherche et le développement des vaccins anticancéreux, ainsi que leurs avancées a été faite. Une première enquête a été menée à l'aide du moteur de recherche Google Scholar via l'utilisation des mots-clés "cancer vaccine", "advanced cancer vaccine", « cancer vaccine future », « Cancer Immunotherapy future ». Seuls les résultats de moins de 10 ans ont été pris en compte. Une vingtaine d'articles étaient pertinents. Ces articles ont été pris en compte pour mieux comprendre les problèmes rencontrés au cours de la recherche. A partir des textes académiques, les sources référencées ont été d'explorée. Plus d'une cinquantaine d'articles ont été lus grâce à la méthode "référence de référence". Une banque de données conséquente a été constituée et utilisée pour la création du chapitre I. Une seconde recherche a été effectuée sur le site art1lib.org. A partir de cette source d'articles, plus de 50 articles ont été lus, et, en moyenne, 2 à 3 articles référencés dans les articles lus ont également été étudiés. Dans le cas où les références n'apporteraient pas d'éléments supplémentaires pertinents à la rédaction de cette thèse il a été décidé qu'elles ne seraient pas prises en compte et qu'il n'était pas utile de lire les références associées. D'autres recherches ont été faites sur le site « onclive » spécialisé dans l'oncologie.

Dans le cas où des informations/hypothèses étaient citées dans un article sans avoir été lues dans des articles précédents, il a été considéré que ces informations/hypothèses devaient figurer dans, au moins, un autre article académique non apparenté pour être utilisées. Des recherches ont donc été menées pour connaître ce qui était écrit dans la littérature sur les sujets concernés. Dans le cas où l'information/hypothèse était exprimée dans au moins deux articles, un seul article académique a été référencé afin de ne pas surcharger la bibliographie.

Toutes les informations n'ont pas été utilisées, un filtrage a été appliqué. Dans un premier temps, seules des molécules à un stade de développement relativement avancé ont été sélectionnées.

Pour la recherche d'état de l'art de la vaccination anticancer, les bibliographies académiques, comme décrites ci-dessus, ainsi que des recherches sur le site clinicaltrials.gov ont été faites.

Seuls les essais de phase II et III ont été répertoriés dans la base de données utilisée pour cette thèse.

Pour les essais de phase II et III, le filtre « essais avec résultats » (sur le site clinicaltrials.gov) a été appliqué pour ne retenir que les essais avec résultats. Les essais impliquant des vaccins anticancéreux indirects (HPV, HBV) n'ont pas été inclus dans le filtre. Pour les essais de phase II, seuls les essais avec des résultats positifs dans l'éducation du système immunitaire contre l'antigène utilisé pour le vaccin et dans la tolérance, et donc aptes à passer en phase III, ont été retenus. De plus, les essais avec des résultats non significatifs n'ont pas été retenus. Les essais cliniques impliquant Sipuleucel-T ou le BCG n'ont pas été pris en compte (ces derniers ayant déjà eu une autorisation de mise sur le marché).

Le pipeline de cette thèse est donc basé sur des molécules en phase II et III de développement avec des résultats bénéfiques significatifs. Certaines études de phase I ont été lues, et une a été conservée en raison de résultats très prometteurs. Bien qu'un examen d'environ 200 à 300 articles universitaires/essais cliniques ait été effectué, ces résultats ne se veulent pas exhaustifs.

En dehors de la recherche clinique, des recherches ont été menées pour mieux comprendre les enjeux limitant le développement de vaccins anticancéreux. Beaucoup d'entre eux ont été tirés d'articles lus pour la création du pipeline ou de leurs références. Des informations supplémentaires ont été trouvées en recherchant "limites du vaccin contre le cancer" et "microenvironnement tumoral immunothérapie".

B. Première vague

Au cours des vingt dernières années, la recherche sur les vaccins dirigés contre le cancer est devenue un domaine prometteur pour le traitement du cancer. Dans les études cliniques, les vaccins peuvent être définis de différentes manières. Les vaccins préventifs, qui préviennent l'apparition et l'évolution d'un cancer, se distinguent des vaccins thérapeutiques, qui permettent la rémission ou diminuent la progression de la maladie déjà présente. On distingue également les vaccins dont le but est d'éduquer le système immunitaire à reconnaître et combattre les antigènes tumoraux, et ainsi cibler directement les cellules cancéreuses, dits « vaccins anticancéreux directs », et les vaccins anticancéreux qui

combattent un agent biologique responsable de l'apparition du cancer ou responsable d'une action immunitaire vis-à-vis des cellules cancéreuses, dits "vaccins indirects anticancéreux".

Afin de présenter, de manière non exhaustive, un état de l'art de la recherche et des avancées dans ce domaine, un premier regard sur les vaccins anticancéreux indirects puis sur les vaccins anticancéreux directs sera fait.

- Les vaccins « anticancéreux indirects »

La recherche en prévention du cancer s'est naturellement concentrée sur les virus oncogènes qui causent le cancer. Cela a conduit à la commercialisation de deux types de vaccins « anticancéreux indirects » : le vaccin ciblant le papillomavirus (HPV) et le vaccin ciblant le virus de l'hépatite B (HBV).

HEVAC B[®], vaccin ciblant le virus de l'hépatite B, permet d'immuniser contre un virus oncogène, le virus de l'hépatite B, responsable, en partie, du cancer du foie. Ce vaccin a reçu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1981. L'hépatite B chronique, qui avait une prévalence de 100 000 personnes en France dans les premières années de son introduction, peut se compliquer d'une cirrhose dans 10 à 20 % des cas pouvant évoluer vers un cancer dans 2 % des cas.⁸

GARDASIL[®], vaccin ciblant le HVP, permet d'immuniser contre un virus oncogène, le papillomavirus, responsable du cancer du col de l'utérus. Le vaccin a obtenu son AMM en 2006. Ce vaccin protège à près de 100% contre les infections à des HPV, responsables de 70% des cancers du col de l'utérus.⁹

En 2002, le vaccin BCG (Bacille Calmette-Guérin), a obtenu l'AMM. Utilisé pour la vaccination de la tuberculose, il a été remarqué que son utilisation permettait de diminuer les risques de récurrence du cancer superficiel de la vessie. Au fil des années et dans des études cliniques, ces effets ont été confirmés et il a été démontré qu'une dose plus élevée et répétée améliore les taux de rémission chez les patients atteints de tumeurs superficielles de la vessie.¹⁰

Ce vaccin diffère des deux premiers par son mécanisme d'action. Il ne protège pas contre un organisme oncogène exogène comme c'est le cas pour le VPH ou le VHB. L'injection intravésicale de Bacillus Calmette-Guérin permet au bacille d'adhérer à la paroi vésicale via

les cellules urothéliales et provoque un afflux massif de cellules du système immunitaire vers la muqueuse telles que les cellules cytotoxiques (LTC8, NK, macrophage, etc.) capables de tuer les cellules tumorales.^{10,11}

Ces vaccins et leurs équivalents sont les seuls vaccins prophylactiques dans le traitement du cancer.

- Vaccins anticancéreux "directs"

Des scientifiques ont étudié l'activation du système immunitaire d'un hôte en réponse à un antigène lui permettant de reconnaître une tumeur, de manière spécifique ou universelle, dans le cadre d'une thérapie préventive ou curative.

A ce jour, un seul vaccin ciblant directement un antigène tumoral a été homologué sur le marché européen en 2013 : le vaccin Sipuleucel-T (Provenge®).¹² Ce vaccin consiste à activer les cellules présentatrices d'antigène, les cellules dendritiques, avec la phosphatase acide prostatique (PAP), un antigène présent dans 90 % des cancers de la prostate, et à les réinjecter au patient via leucophérèse.¹³

Il est indiqué pour le traitement du cancer de la prostate asymptomatique ou peu symptomatique métastatique, non viscéral, résistant à la castration chez les hommes adultes pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.¹² Son efficacité et sa mise en œuvre sur le marché américain et européen seront développées ci-dessous.

Peu de recherches dans les vaccins « direct » prophylactique sont en cours. L'aspect économique pourrait être un frein important. Le cancer étant une pathologie qui se développe, pour la plupart, lentement, des études pour analyser l'efficacité d'un vaccin préventif nécessiteraient le suivi de nombreux patients sur de nombreuses années.¹⁴ Par exemple, pour le vaccin prophylactique "indirect" contre l'infection par le VPH, le délai moyen entre l'infection par le HPV et l'apparition du cancer est de 15 ans. Les chercheurs, afin de limiter ce frein temporel, ont déduit indirectement l'effet sur l'apparition du cancer du col de l'utérus par la diminution des lésions pré-cancéreuses cervicales de haut grade.¹⁵ Ceci pourrait expliquer les réticences de la communauté médicale et pharmaceutique malgré les

estimations médico-économiques en faveur de l'immunoprévention primaire des cancers de l'adulte par la vaccination.

Les premières recherches dans la vaccination anticancer direct, en monothérapie ou associé aux traitements standard, ont conduit à des essais de phase III peu concluants (un seul accordé par la FDA, Provenge®).

Les premiers retours d'un essai de phase III, contre un placebo, testant un vaccin à base de cellules dendritiques autologues chargé de lysat tumoral (DCVax-L) en association avec une radiothérapie et une chimiothérapie après ablation tumorale chez des patients nouvellement diagnostiqués avec un glioblastome multiforme a montré une augmentation de la survie globale médiane de 19,3 mois par rapport au bras contrôle, radiothérapie et chimiothérapie après ablation tumorale, avec 16,5 mois.¹⁶

Sur la base de l'analyse des différents essais lus, les vaccins à base de cellules dendritiques semblent prometteurs avec peu d'effets secondaires, une bonne tolérance et une efficacité démontrée pour « éduquer » le système immunitaire. Cependant, ces bons candidats sont limités par un coût de production élevé et chronophage, et des difficultés surgissent dans les essais en raison des différences de pratique et de méthodologie. Les résultats semblent varier entre les différentes méthodes de « chargement » des cellules dendritiques (CD), l'approche utilisée pour cibler les tumeurs, le type d'administration ou encore les générations de CD utilisées.¹⁷

La normalisation des essais et des analyses comparatives permettrait aux scientifiques de déterminer les meilleurs protocoles menant aux meilleurs résultats. Les premiers résultats sont actuellement en cours d'étude pour définir une meilleure approche.¹⁸

Ces premiers essais ont apporté une meilleure connaissance des mécanismes d'action des vaccins, et de leurs spécificités, ce qui a permis de les améliorer amenant à des essais de phase III dits de « 2^{ème} vague » de recherche clinique qui semblent déboucher sur des résultats positifs.

C. Deuxième vague

Malgré des recherches approfondies, des investissements importants et des résultats précliniques et cliniques (Phase I/II) prometteurs, les études cliniques des vaccins ciblant des antigènes non pathogènes ont souvent montré des résultats décevants ou modestes en Phase III. Les progrès des connaissances médicales ont mis en évidence plusieurs mécanismes responsables de ces efficacités cliniques limitées.

Le microenvironnement tumoral (MET)

Le microenvironnement tumoral est considéré comme l'un des facteurs majeurs de l'échec des vaccins thérapeutiques à démontrer une efficacité supérieure au placebo ou à la thérapie de référence. Dans les essais de phase I/II, de nombreux vaccins présentent une réponse immunitaire satisfaisante aux vaccins dirigés contre l'antigène souhaité. Le mécanisme d'action du vaccin est donc fonctionnel, le problème est en aval. Le microenvironnement tumoral est hostile aux cellules effectrices du système immunitaire qui permettent l'élimination des cellules tumorales et tendent à créer un environnement immunosuppresseur. Ceci est en partie responsable de l'évasion immunitaire qui permet au cancer de se développer. Ce microenvironnement "anti- système immunitaire" est notamment dû à la présence de cellules LTreg plus suppressives que les LTreg normales en raison, entre autres, à la modulation des points de contrôle par les cellules malignes provoquant la présence de ligand inhibiteur de LT à leur surface. Les LTreg, normalement responsables de la suppression des lymphocytes T pour éviter l'emballement immunitaire conduisant au développement d'une maladie auto-immune, se mettent à réguler négativement, de manière trop importante, les LT cytotoxiques dirigés vers la tumeur. A cela se rajoute un manque d'expression de molécules co-stimulatrices nécessaire à l'activation de LT ou de cellules présentatrices d'antigène à des stades avancés.^{18,19}

L'association d'un vaccin thérapeutique, qui entraîne le système immunitaire à cibler et attaquer les cellules cancéreuses, avec un inhibiteur de checkpoint, qui inhibe l'action anti-LT des cellules tumorales, apparaît comme une solution aux limites des vaccins. Les études les plus récentes se sont donc focalisées sur cette association, soutenue par la commercialisation de nombreux inhibiteurs de checkpoint.^{20,21}

Les difficultés des cellules immunitaires à atteindre les tumeurs "froides", comprendre "peu immunogènes", comme le cancer du pancréas, peuvent aussi être dues à des barrières "physiques" comme la vascularisation et le stroma dense. Elles ont conduit à s'intéresser aux combinaisons vaccins/ agent anti-angiogénique, destructeur de stroma...

Les antigènes

Au début du développement tumoral, les cellules expriment des protéines immunogènes suite à l'apparition de nombreuses mutations. Ces nouvelles protéines peuvent être classées en deux types : les néo-antigènes, ou antigènes spécifiques aux tumeurs (SAT), et les antigènes associés aux tumeurs (AAT). Tous sont immunogènes, à des degrés divers, et peuvent constituer une cible thérapeutique. Du fait de leur absence dans les tissus sains, les néoantigènes semblent être les meilleurs candidats.²²

Lorsqu'ils apparaissent à la surface des cellules tumorales, ces antigènes vont déclencher une réponse immunitaire permettant de limiter le développement tumoral dans les premiers stades. La pression exercée par le système immunitaire conduit à la disparition des cellules cancéreuses ayant les antigènes les plus immunogènes et à la survie des cellules ayant acquis des antigènes très peu immunogéniques, voire des antigènes immunosuppresseurs participant à la création d'un microenvironnement tumoral immunosuppresseur et donc à l'évasion immunitaire. Ce phénomène a été expliqué dans de nombreux articles.^{14,19,21}

Ceci peut expliquer pourquoi les vaccins thérapeutiques, testés à des stades tardifs - stade III, stade IV métastatique - montrent des résultats décevants en phase III malgré des résultats prometteurs en phase II. Le succès de la vaccination repose sur "l'éducation" du système immunitaire avant le développement de l'élément responsable d'une pathologie : il en est de même pour la vaccination anticancéreuse qui aurait potentiellement plus de succès avant l'apparition des symptômes cliniques. Il serait donc intéressant de tester des vaccins thérapeutiques chez des patients à un stade précoce (stade I, II) de développement tumoral ou de vacciner des patients de manière préventive.¹⁴

Le choix des antigènes cibles joue un rôle important dans les résultats cliniques. Les antigènes associés aux tumeurs sont des protéines présentes dans les tissus sains qui sont surexprimées dans les cellules tumorales. Actuellement, les essais cliniques de vaccins thérapeutiques ont

majoritairement inclus des vaccins ciblant ces antigènes. L'immunisation de ces antigènes, qui se trouvent sur les cellules saines, peut être responsable de dommages aux tissus sains via le développement de maladies auto-immunes. Les néoantigènes sont l'expression d'une protéine, suite à la mutation du génome tumoral, qui n'est normalement plus présente dans les tissus sains : protéine embryonnaire, protéine qui ne s'exprime plus avec le temps... Immunogènes et spécifiques du cancer, ils sont des cibles idéales pour la vaccination, avec une efficacité potentiellement supérieure aux AAT et avec un faible risque de maladie auto-immune. Cependant, la variabilité des antigènes entre les types de cancer et entre les patients atteints du même cancer limite leur utilisation. L'analyse et la meilleure connaissance de leur expression, grâce à l'amélioration des techniques moléculaires et du séquençage génomique, permet d'en découvrir de plus en plus et de mieux comprendre leurs caractéristiques, ce qui est très prometteur pour l'avancement de la recherche vaccinale.^{14,23}

Un autre obstacle à l'efficacité du vaccin est l'hétérogénéité des antigènes présents à la surface des cellules cancéreuses, qui peuvent différer entre les cellules d'une même tumeur chez un individu et être responsables d'un échappement à l'immunothérapie. Pour contrer cela, une approche potentielle consiste à cibler plusieurs néoantigènes sur différents clones de la tumeur du patient afin d'éliminer toutes les cellules cancéreuses. Cela nécessiterait la création d'un vaccin personnalisé. L'utilisation d'un tel vaccin nécessite des méthodes améliorées pour prédire les antigènes présents dans la tumeur et l'optimisation du processus de production, qui peut être techniquement complexe (à produire) et nécessiter des ressources importantes, notamment en temps, ce qui peut limiter l'accès au patient.²⁴ La découverte d'antigènes présents dans différentes tumeurs ou caractéristiques des cellules tumorales permettrait une production plus générale du vaccin et donc une diminution du coût de production.²⁵ De plus, il faut considérer que le séquençage des génomes cellulaires métastatiques ne peut nous renseigner que sur les mutations d'une partie des cellules cancéreuses du patient, celles prélevées, à un moment donné. De nombreuses mutations ont pu se produire chez le patient durant la préparation du vaccin et il se peut que ce dernier ne corresponde plus au génome des cellules cancéreuses de la tumeur à un stade plus avancé, ce qui peut entraîner une baisse d'efficacité du vaccin.²⁴

L'immunosuppression du patient

La diminution de l'efficacité des vaccins anticancer contre les cellules cancéreuses peut aussi s'expliquer par l'âge avancé du patient ou les différentes lignes de traitement qu'il a subies, chimiothérapie, corticothérapie, qui peuvent créer une immunodépression. L'âge des patients pose un vrai problème : 70% des décès liés au cancer concernent des patients de 65 ans ou plus. On peut donc supposer que les essais cliniques menés à un stade métastatique pour les vaccins thérapeutiques incluent une majorité de patients âgés de plus de 65 ans et avec un système immunitaire potentiellement moins performant.¹⁸

D. Évolution potentielle

Le succès du vaccin indirect à base de BCG²¹, l'utilisation à un stade précoce de la maladie du vaccin, la possibilité d'éviter un état immunodéprimé chez le patient (patient plus jeune, vaccin utilisé en première ligne de traitement), et la physiopathologie des cancers peuvent suggérer qu'une des raisons du manque de résultats positifs en phase III pourrait être liée à l'utilisation de la vaccination trop tardivement dans l'évolution tumorale.^{14,18,21}

Cette hypothèse soutient l'efficacité possible de vaccins prophylactiques qui ne subirait alors pas ces limitations et pourrait agir dans un microenvironnement tumoral non-immunosuppresseur où l'immunogénicité des antigènes est encore élevée.

Plusieurs pistes possibles pour le développement d'un cancer préventif dans le cancer du sein, ou de l'ovaire ont été décrites dans la littérature.²⁶

Elles se basent sur l'apparition, dans les cancers du sein, de nombreuses protéines qui ne sont normalement plus exprimées à la ménopause ou de protéines dont l'expression est fortement diminuée dans le tissu mammaire pendant la période post-ménopausique mais qui s'expriment dans le cancer de l'ovaire. L'expression de ces protéines à un stade précoce du développement tumoral en ferait des cibles pertinentes pour l'utilisation d'un vaccin en prophylaxie efficace et sûre : absence de développement ou peu de risque de maladies auto-immunes, ces antigènes étant absents ou en très faible expression dans les tissus sains.²⁷

De nombreux essais cliniques pour évaluer des vaccins anticancer thérapeutiques dans les indications du cancer du sein et de l'ovaire sont en cours. L'absence d'essais cliniques sur les vaccins prophylactiques des cancers du sein et de l'ovaire pourrait s'expliquer, en plus des raisons précédemment évoquées, par la présence de thérapies préventives efficaces pour certains types de ces cancers (ablations, chimioprévention), malgré la possibilité d'effets secondaires importants.¹⁴

Ces vaccins prophylactiques seraient des candidats idéaux pour les personnes à haut risque de développer un cancer, telles que les personnes à risque familial de développer un cancer du sein triple négatif, voir ci-dessous, ou chez les personnes à risque héréditaire de développer un cancer colorectal sans polypose.^{14,18}

Le Centre médical de l'Université de Radboud (Pays-Bas) mène actuellement le seul essai clinique de vaccination prophylactique directe contre le cancer. Compte tenu des enjeux de la vaccination à un stade tumoral avancé, le centre médical a lancé en octobre 2010 un essai de phase I/II d'un vaccin à base de DC, qui a prouvé son innocuité et sa capacité à induire une réponse immunitaire dans des essais cliniques, contre le cancer colorectal.²⁸

L'essai de phase I/II a évalué l'innocuité et la capacité du vaccin à induire une réponse immunitaire chez les patients atteints d'un cancer colorectal MSI-positif ou connus pour avoir une mutation MMR et chez les patients sans signe de maladie cancéreuse mais connus pour avoir une mutation MMR et HLA-A2 positif. Les premiers résultats de l'essai en 2016 ont confirmé la capacité du vaccin à induire une réponse immunitaire au néoantigène ciblé et à être sûr. La poursuite de l'essai, qui devrait s'achever en mars 2023, pourrait renforcer l'intérêt des chercheurs pour la vaccination prophylactique ou thérapeutique à un stade précoce.²⁸⁻³⁰

Il est probable que, pour certains vaccins, l'utilisation prophylactique se fera suite à l'utilisation du vaccin thérapeutique où l'innocuité, l'efficacité et la dose minimale chez les patients en bonne santé auront été déterminées.¹⁹

Les vaccins à ARNm sont particulièrement étudiés pour aider à développer des vaccins prophylactiques. Comme les vaccins à ADN, ils ont un potentiel élevé pour déclencher une réponse immunitaire, cellulaire et humorale, tout en assurant une plus grande sécurité que

les vaccins à ADN, qui ont eu, une immunogénicité plus faible.³¹ De plus, l'utilisation d'ARNm permet une administration plus facile. Ses principales limitations sont son instabilité physique avec une demi-vie plus faible que celle des vaccins à ADN in vivo en raison de la présence importante de RNase dans le corps humain, et ses propriétés pro-inflammatoires responsables de maladie auto-immune dans certaines études pré-cliniques. Ces dernières peuvent être compensées par leurs formulations tel que mise sous forme d'une capsule liposomale ou avec l'utilisation de nanoparticules. Par exemple, il a été démontré que le vaccin à ARNm était capable d'induire une immunité antitumorale avec peu de toxicité par administration intranasale uniquement s'il était délivré dans une nanoparticule.³²

Le développement de vaccins thérapeutiques dans la population pédiatrique émerge également. Bien que, comme on l'a vu précédemment, l'efficacité chez l'adulte soit actuellement modérée, les vaccins ont démontré une capacité à produire des cellules immunitaires (lymphocytes T, lymphocytes B) capables de cibler spécifiquement les cellules cancéreuses tout en ayant une bonne tolérance avec peu d'effets indésirables. L'utilisation de vaccins chez les adultes atteints de cancers à un stade avancé, d'un âge avancé et d'un système immunitaire souvent déficient ne reflète pas l'efficacité possible dans la population pédiatrique. Comme cela a été noté avec d'autres immunothérapies, les jeunes patients répondent mieux à ces médicaments que les adultes en raison d'un système immunitaire plus efficace et ils sont plus susceptibles de produire des LT efficaces après la vaccination.²³

Les nouvelles avancées technologiques joueront également un rôle important dans le succès de la vaccination contre le cancer. La création de plateformes pour améliorer la production de vaccins personnalisés est une avancée majeure dans l'accès au marché de ces molécules. Par exemple : la plateforme "Polycondensate Neoepitote" a démontré son efficacité, sa simplicité et son efficacité à délivrer des néoantigènes afin d'améliorer la production de vaccins personnalisés.³³

Les recherches réalisées au cours des 20 dernières années de recherche et les investissements importants apportés offrent de nouvelles perspectives de mise sur le marché d'un nouveau médicament innovant à fort impact de santé publique assez proche. Tel que le montre les résultats d'une quinzaine d'études de phase II/III qui ont démontrés des résultats

encourageants (voir tableau ci-dessous) et nous amènent donc à réfléchir aux perspectives de lancement d'un tel traitement.

Tableau 1: Résultats positifs des essais cliniques dans le vaccin anti-cancer, de Phase II/III

Vaccin	Phase	Maladie	Association	Résultats	Sources
Cellules dendritique armée d'un lysat de tumeur autologue	II	Glioblastome multiforme	Radiothérapie + Temozolomide	Pas d'effet indésirable reliée au vaccin. SSP de 90% à 6 mois, SG à 28 mois. Conclusion : sécuritaire, pourrait induire une réponse immunitaire.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21499132/
GVAX	II	Pancréas	Cyclophosphamide	Extension de la survie sans toxicité possible.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25584002/
Gemogenovatecel-T (Vigil)	II	Cancer ovarien récurrent	/	Temps de récupération : 19.9 mois vs 12.4 mois pour le standard de soin (p<0.05). Bonne tolérance	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC752749/
PSA-TRICOM	II	Cancer de la prostate résistant à la castration	Smarium-153-EDTMP (Quadramet)	Pas de différence significative pour le critère primaire (temps pour stabiliser la maladie) : 11% vs 23.8% (Quadramet vs Quadramet + PSA-TRICOM) Critère exploratoire : survies dans progression : 1.7 vs 3.7 mois (p<0.05)	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27486817/
Neipepimut-S	IIb	Cancer du sang à haut risque à faible expression HER2	Trastuzumab	Pas de résultat significatif dans la survie sans progression mais il semble y avoir un bénéfice significatif chez les patient triple négatif	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32071118/
Vaccin peptidique ciblant EGFRVIII	II	Glioblastome	dose standard ou intensifié de Temozolomide	Tumeur exprimant EGFRVIII : tué dans 91.6% Survie sans progression médiane : 15.2 mois Survie globale : 23.6 mois Résultat supérieur aux contrôles historique	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21149254/
MVH816	II	Cancer de la prostate résistant à la castration	pembrolizumab	Association avec une bonne tolérance avec des résultats du taux du contrôle de la maladie à 6 mois favorable	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35277461/
Cellules dendritique modifié	II	Cancer colorectal métastatique résecqué	Poxvecteur	Survie dans progression à 2 ans : similaire entre les deux groupes Survie global à 35.7 mois : 2/37 morts dans le groupe dans vaccin vs 5/37 morts dans le groupe avec vaccin.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23657083/
Vaccin à ADN codant PAP	II	Cancer de la prostate progressif, non métastatique, sensible à la castration	GM-CSF	Survie sans métastase à 2 ans : absence de différence Pré-analyse sous-groupe : survie sans métastase plus élevée dans le groupe avec un cancer à progression rapide avec la vaccination.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31644357/
PolyPEP1018	Ib	Cancer colorectal métastatique	chimiothérapie	Bonne tolérance Survie sans progression plus longue avec de multiple dose qu'une seule (12.5 vs 4.6 mois, p<0.05) : suggestion d'un lien dose/efficacité	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35472243/
Vaccin liposome BLP25	IIb	Cancer du foie à non petites cellules de stade 3b/4	Traitement de support standard	Taux de survie à 3 ans : 31% avec la vaccination vs 17% sans (p<0.05). Avec une plus grande différence vu dans le sous groupe au stade 3b.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21744082/
TG01/GM-CSF	I/II	Adénocarcinome du pancréas RASmutant résecqué	Gemcitabine	Bonne tolérance avec des résultats de survie globale et de survie sans progression semblant favorable aux résultats publiés avec de la gemcitabine seule. Avec 10ans de recul : la vaccination semble consolider l'effet de la chirurgie	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20473937/
Vaccin anti-ganglioside	III	Cancer du sein HER2 positif	/	Bonne tolérance et anticorps dirigé contre le ganglioside voulu détecté ce qui a été associé à une meilleur efficacité (sans preuve d'efficacité clinique)	https://link.springer.com/article/10.1186/s13045-019-0798-2
Vaccin à adénovirus codant pour GM-CSF	II	Cancer du sein HER2 positif, Stade 4	Cyclophosphamide + Trastuzumab	Bonne tolérance avec une efficacité clinique (réponse clinique) à 6 mois de 55% et à 1an de 40% et une survie sans progression médiane de 32 mois.	https://academicjournals.org/cancerimmunology/article/2/10/949/467017/A-Feasibility-Study-of-Cyclophosphamide
Cellules dendritiques (Trimix ARNm + TAA)	II	Mélanome	/	Bonne tolérance. Pourrait améliorer la survie sans progression à 1an (71% vs 35% dans le bras control)	https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-021-01335-5/tables/1

II. L'accès au marché pour un médicament innovant

L'accès au marché d'un médicament est principalement dépendant de ses résultats d'efficacité et de tolérance ainsi que de son prix et de son remboursement.

Ceci débute par l'autorisation de mise sur le marché du médicament par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) suite à l'analyse de son essai clinique pivot si ce dernier est positif, c'est-à-dire qu'il a pu prouver des résultats bénéfiques significatifs sur le(s) critère(s) primaire(s) de l'étude avec une tolérance acceptable.

Le remboursement est ensuite discuté lors de la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) et permet un accès à la population au traitement, surtout dans le cas des médicaments de thérapie innovante qui ont un coût pouvant ne pas être pris en charge par les patients ou l'hôpital.

A. Le remboursement

1. Réglementation en vigueur

Une fois l'autorisation de mise sur le marché accordée par procédure centralisée par l'Agence Européenne des médicaments (EMA), une évaluation par l'HAS est réalisée pour définir le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). Le SMR évalue, sur la base de la pertinence des résultats des données cliniques, si le médicament doit être pris en charge par la sécurité sociale. L'ASMR évalue le progrès thérapeutique apporté par le médicament, dans l'indication déterminée lors de l'AMM, par rapport aux traitements déjà existants pour cette même indication.³⁴

Dans le cas de médicaments qualifiés, par les laboratoires, d'innovants ou ayant un impact significatif sur le budget de l'Assurance Maladie, une évaluation médico-économique est réalisée par la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) de la HAS comme décrit dans l'article R161-71-3 du code de la sécurité sociale :

« I. — Dans le cadre d'une procédure d'inscription ou de renouvellement d'inscription sur les listes mentionnées aux articles L. 162-17 et L. 165-1 du code de la sécurité sociale et L. 5123-

2 du code de la santé publique, une évaluation médico-économique est requise lorsque les deux conditions suivantes sont remplies :

1° La reconnaissance ou la confirmation d'une amélioration du service médical rendu ou du service attendu, majeure, importante ou modérée, au sens du 2° de l'article R. 163-18 et du 3° de l'article R. 165-11, est sollicitée par l'entreprise ;

2° Le produit ou la technologie a ou est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie compte tenu de son incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et, le cas échéant, de son prix. »

La HAS définit "un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie" lorsque le chiffre d'affaires du médicament est supérieur ou égal à vingt millions d'euros par an.³⁵ Par ailleurs, pour les produits éligibles à une évaluation médico-économique, une analyse d'impact budgétaire, c'est-à-dire l'impact que la commercialisation du nouveau produit a eu sur le budget d'un tiers, tel que la sécurité sociale, sera demandée si les prévisions de la deuxième année de ventes dépassent un chiffre d'affaires de 50 millions d'euros. L'analyse d'impact budgétaire peut être fournie par l'industriel au Comité économique des produits de santé (CEPS) s'il le souhaite, même si les prévisions de chiffre d'affaires ne dépassent pas 50 millions.³⁶

Pour déterminer l'évaluation médico-économique du médicament, le CEPS utilise trois critères : le rapport coût/résultat différentiel, c'est-à-dire le prix par année de vie en bonne santé, les conditions d'efficacité du produit et l'impact budgétaire.

L'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) détermine le taux de remboursement du médicament suite à l'évaluation du SMR par la commission de la transparence.³⁷

Le prix est ensuite négocié par le laboratoire pharmaceutique et le CEPS, en fonction notamment du niveau d'ASMR estimé après avis de la Commission de la Transparence et de l'évaluation médico-économique par la CEESP.³⁸

2. Analyse des besoins pour posséder une ASMR III et plus

Afin de mieux comprendre les critères attendus par la Commission de la transparence de la HAS lors de son évaluation des niveaux de SMR et ASMR, différents avis de la Commission de la transparence ou, s'ils sont disponibles, les transcriptions de la commission, concernant des médicaments ayant eu une ASMR \leq III, ont été analysés.

A partir des informations recueillies, un tableau récapitulatif des différents critères évoqués pour chaque médicament a été réalisé :

Tableau 2: Résumé des critères nécessaires pour atteindre les différents niveaux d'ASMR 1/2

Médicament innovant	Besoin médical		Severe disease				Données des essais cliniques					
	Besoin médical non couvert	Besoin médical peu couvert	Mortalité élevée	Handicap sévère	Présence d'alternative thérapeutique	Population correspond à un sous groupe de la maladie	Critère principal				Curatif	Tolérance
							Comparateur pertinent dans l'indication souhaitée (si possible)	Survie globale	Qualité de vie	Près de 100% d'immunization (si applicable)		
ERVEBO	X	X	X		Non		NA	X		X	X	Bonne tolérance mais signaux à surveiller
KALYDECO	X	X	X	X	Non	X	X	X	X			Bonne tolérance mais à confirmer par des données de vie réelle
VYNDAQEL	X	X	X	X	Non	X	X		X			Bonne tolérance mais à confirmer par des données de vie réelle
GIVLAARI	X	X		X	Non		X		X			Bonne tolérance mais à confirmer par des données de vie réelle
GARDASIL	X	X	X	X	Oui	X	NA			X	NA	Bonne tolérance mais à confirmer par des données de vie réelle
VENCLYXTO	X	X	X	X	Oui	X	X	X	X			Forte toxicité en comparaison au comparateur
TUKYSA	X	X	X	X	Oui	X	X	X	NA	²		Toxicité gérable
KESIMPTA	X	X		X	Oui	X	X		X			Forte toxicité en comparaison au comparateur
KESIMPTA	X	X		X	Oui	X			X			Forte toxicité en comparaison au comparateur

Tableau 3: Résumé des critères nécessaires pour atteindre les différents niveaux d'ASMR 2/2

	Méthodologie de l'étude				Incertitudes			Entraine des problèmes sociaux hors patient	Témoignages	
	Durée	Données de vrai vie	Pouvoir de l'étude	Robustesse	Négligeable	Non négligeable	Potentiellement délétère		Associations de patients	Nombre d'expert important
ERVEBO	Correcte	X	X	X	X			X		
KALYDECO	Courte		X	X		X			X	
VYNDALIQ	Correcte					X		X	X	
GIVLAARI	Courte					X				X
GARDASIL	Courte					X	X			
VENCLYXTO	Courte					X				
TUKYSA	Courte					X				
KESIMPTA	Courte					X				
KESIMPTA	Courte					X				

A partir de la synthèse et de l'analyse des caractéristiques qui ont permis ou empêché l'obtention de tel ou tel niveau d'amélioration du SMR, il a été possible de déterminer les objectifs à atteindre pour avoir une ASMR de niveau I, II ou III.

Les critères "essentiels à avoir" sont les critères qui ont été communs à tous les médicaments ayant bénéficié d'une amélioration du SMR du niveau concerné et/ou des critères qui, lors des délibérations de la commission de la transparence, ont été clairement désignés comme indispensables pour obtenir un tel niveau.

Les critères "Améliore l'entrée" sont les critères qui ne sont pas essentiels pour atteindre un niveau d'ASMR souhaité mais qui aident à l'atteindre.

Les critères « limite l'accès » sont des critères qui sont exclusivement au niveau inférieur et non au niveau supérieur ; par exemple le choix du mauvais bras comparateur dans les essais cliniques est la seule différence significative dans l'obtention de KESIMPTA entre son

indication avec une ASMR de niveau IV et celle présentant un ASMR de niveau III ; et/ou qui ont été clairement identifiées comme limitantes dans la transcription de l'avis de la Commission de la Transparence.

Les résultats ont été résumés dans les tableaux ci-dessous.

- ASMR I

L'ASMR I est définie par la HAS comme « une situation de bouleversement thérapeutique, qui sauve ou change la vie de patients atteints d'une maladie grave, pour laquelle tous les déterminants de l'ASMR sont jugés satisfaisants par la CT. »³⁹

Selon les différents débats tenus lors des réunions pour le remboursement des médicaments précédemment étudiés, un médicament doit être une innovation dire « de rupture » pour obtenir une ASMR de niveau I. Une innovation de rupture est définie, par le Leem, comme « une innovation qui fait vraiment avancer les concepts, qui change la vie des gens⁴⁰ », ou, par un représentant de la HAS, comme « une manifestation de la mort évitée [pour simplifier] ». ⁴¹

L'ASMR I est définie par la commission, comme une « avancée thérapeutique majeure pour des médicaments dotés d'un nouveau mécanisme d'action ayant démontré avec un haut niveau de preuve une supériorité associée à un effet cliniquement pertinent en termes de mortalité ou de morbidité, par rapport au comparateur cliniquement pertinent, dans un contexte de besoin médical insuffisamment couvert pour une maladie grave. ⁴²

Ces définitions sont cohérentes avec les résultats de l'analyse des différents avis de la Commission de la Transparence :

	Médicament innovant	Comble un besoins médical non couvert	Pathologie			Données des essais cliniques				
			Mortalité élevé	Handicape sévère	Population correspond à un sous groupe de la maladie	Critère Principale			Curatif	Tolérance
						Survie global	Qualité de vie	Immunisation proche de 100% (si applicable)		
Nécessaire à avoir	X	X	X			X		X	X	X
Les plus à avoir				X			X			
Les non essentiels										
Limites l'accès					X					

	Méthodologie de l'étude				Incertitude			Entraîne des problèmes sociétaux hors patient	Témoignages	
	Durée	Données en vie réelle	Puissance élevée de l'étude	Robuste	Négligeable	Non négligeable	Potentiellement néfaste		Associations de patient	Plus d'expert que les autres
Nécessaire à avoir	X	X	X	X	X			X		
Les plus à avoir										
Les non essentiels									X	X
Limite l'accès							X			

Tableau 4: Critères pour une ASMR I

▪ ASMR II et III

Pour les ASMR de niveaux II et III, la HAS les définit comme des niveaux qualifiant la valeur clinique ajoutée, selon son intensité, la qualité de la manifestation et la sévérité de la maladie ou du symptôme. Ainsi, la valeur donnée au progrès est d'autant plus élevée que l'efficacité du traitement, la robustesse de l'étude et la gravité de la maladie concernée sont importantes.⁴²

Afin de mieux comprendre l'intention de la Commission et de pouvoir différencier les attentes entre les niveaux II et III, les critères recherchés lors d'une demande de remboursement de médicaments pour ces deux niveaux ont été analysés.

ASMR II

	Médicament innovant	Comble un besoin médical non couvert	Pathologie		Données cliniques				
			Mortalité élevée ou handicap sévère	Présence d'alternatives thérapeutiques et préventives	Survie globale ou qualité de vie	Bras comparateur pertinent pour l'indication désirée (si possible)	Près de 100% d'immunisation (si applicable)	Curatif	Tolérance
Nécessaire à avoir	X	X	X		X	X			
Les plus à avoir							X	X	X
Limite l'accès				X					

	Méthodologie de l'étude					Entraîne des problèmes sociétaux hors patients	Témoignages	
	Durée correcte	Données de vraie vie	Puissance de l'étude élevée	Robuste	Incertitude négligeable		Associations de patients	Nombre d'experts important
Nécessaire à avoir								
Les plus à avoir	X	X	X	X	X	X	X	X
Limite l'accès								

Tableau 5: Critères pour une ASMR II

L'ASMR niveau II est donc attribuée à des médicaments innovants, apportant une amélioration significative de la survie globale ou de la qualité de vie dans le cadre d'une maladie grave, mis en évidence par une étude robuste, où aucune alternative thérapeutique n'est disponible dans l'indication du médicament.

ASMR III

	Médicament innovant	Comble un besoin médical non couvert	Pathologie	Données cliniques						
			Mortalité élevée ou handicap sévère	Survie globale ou qualité de vie	Bras comparateur pertinent pour l'indication désirée (si possible)	Bras comparateur non pertinent pour l'indication souhaitée (si possible)	Près de 100% d'immunisation (si applicable)	Curatif	Tolérance	
Nécessaire à avoir	X	X	X	X	X					
Les plus à avoir							X	X	X	
Limite l'accès						X				

	Methodologie de l'étude					Entraine des problèmes sociétaux hors patients	Témoignages	
	Durée correcte	Données de vraie vie	Puissance de l'étude élevée	Robuste	Incertitude négligeable		Associations de patients	Nombre d'experts important
Nécessaire à avoir								
Les plus à avoir	X	X	X	X	X	X	X	X
Limite l'accès								

Tableau 6: Critères pour une ASMR III

L'ASMR de niveau III est donc attribuée à des médicaments innovants, apportant une amélioration significative de la survie globale ou de la qualité de vie dans le cadre d'une maladie grave pour laquelle il existe une alternative thérapeutique dans l'indication du médicament. Un bras comparateur pertinent est indispensable pour cela, c'est-à-dire une comparaison des effets cliniques apportés face au médicament le plus efficace sur le marché lors de la mise en place de l'essai clinique.

B. Négociation des prix

La négociation des prix est un processus complexe et divers accords peuvent être conclus entre les parties prenantes.

Les médicaments innovants sont de plus en plus chers. Les entreprises pharmaceutiques justifient, en partie, le prix élevé par le coût de la R&D du médicament. A cela s'ajoute le prix

de l'investissement global réalisé en recherche. La recherche et le développement pour aboutir à une molécule à bénéfice thérapeutique prouvé sont de plus en plus compliqués et reposent sur des technologies de plus en plus coûteuses. Environ une molécule en développement sur dix sera commercialisée avec, en moyenne, un coût de R&D de 1,5 milliard d'euros par médicament. Le prix demandé par les laboratoires correspond donc à une volonté de retour sur investissement, non seulement pour la molécule mise sur le marché, mais aussi pour compenser les différents projets de recherche avortés en parallèle.⁴³

Pour préparer les négociations tarifaires d'un produit en vue de son inscription au remboursement, le CEPS utilise différents critères ayant pour objectif de réguler les prix des médicaments mis sur le marché pour permettre le respect de l'objectif de dépenses de l'assurance maladie (ONDAM).⁴⁴

Les critères retenus pour définir le prix selon le CEPS reposent, selon l'article L-162-16-4 du code de la sécurité sociale, sur « l'amélioration du service médical rendu 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. »

Pour la détermination du prix net, le CEPS utilise le prix de(s) comparateur(s) utilisé(s) dans l'évaluation de l'ASMR du médicament ou le prix d'un comparateur dit « assimilé » dans une liste de médicaments cliniquement pertinents dans la même indication et avec le même ASMR.⁴⁵

Dans le cas du vaccin anticancéreux, il est possible qu'il n'y ait pas de comparateur, pour un vaccin anticancer préventif par exemple, ou que les comparateurs, probablement chers, aient recours à ce que l'on appelle des remises (voir ci-dessous) et affichent donc un prix facial, connu du public, différent du prix net.

Dans le cas où il n'y a pas de comparateur, le CEPS peut utiliser le coût de traitement de la ligne précédente, si possible, ou identifier un médicament présentant le plus grand nombre de similitudes avec le produit à tarifier, notamment en termes d'ASMR, de population cible, de sévérité de la maladie ou de place dans la stratégie pour l'utiliser comme comparateur

économique.⁴⁶ Le choix du comparateur, qui ne relève plus de la Commission de la Transparence de la HAS, peut être discuté avec le laboratoire.

Concernant les comparateurs affichant un prix différent de leur prix net, le CEPS s'engage à estimer un prix pour le nouveau venu en fonction des comparateurs tout en respectant les informations confidentielles, ici le prix net, trouvées dans les contrats que le CEPS a avec les laboratoires concurrents.⁴⁶

Depuis 2003, les médicaments innovants (ASMR I à III) bénéficient de la garantie européenne de prix sous deux conditions : le CEPS doit disposer d'un avis médico-économique lui permettant de juger des conditions d'efficacité et il ne doit pas y avoir de réserves méthodologiques majeures dans le même avis. La seule exception étant l'absence de bras comparateur dans les essais cliniques du fait de l'absence de médicaments thérapeutiques dans la même indication, qui ne peut être imputée à la volonté du laboratoire.⁴⁶

Il est intéressant de noter que trois situations principales peuvent amener à s'interroger sur l'efficacité du médicament :

- Lorsque la modélisation médico-économique soumise au CEPS fait l'objet d'une réserve méthodologique majeure
- Lorsque l'incertitude globale, sur un ensemble de choix méthodologiques, est très forte
- Lorsque l'évaluation médico-économique a été effectuée sur une population beaucoup plus restreinte que l'indication sur laquelle porte la demande.

Dans ces cas-là la stabilité de prix ne pourra pas être appliquée et une durée de stabilité, définie en fonction des incertitudes, pourra être négociée.⁴⁵

Les médicaments répondant aux mêmes critères, ASMR de I à III, évaluation médico-économique, absence d'incertitude majeure, peuvent bénéficier d'une procédure accélérée de tarification permettant la signature d'un avenant contractuel dans un délai maximum de 15 jours, contre 527 jours pour une procédure standard (durée réelle moyenne en France calculée entre 2016 et 2019, qui diffère de la durée réglementaire de 180 jours fixés par la directive de la transparence et le code de la santé sociale).

L'accord-cadre signé entre le CEPS et les laboratoires pharmaceutiques (Leem) en mars 2021, assure un prix facial des médicaments innovants qui ne soit pas inférieur aux prix des quatre marchés européens comparables au marché français, soit le Royaume-Uni, Allemagne, Italie et Espagne, si le produit est entièrement fabriqué ou produit en France : matière active, produit fini et emballage.⁴⁵

L'article 17 de l'accord-cadre définit les conditions de stabilité des prix nets et faciaux et assure la stabilité des prix pendant les cinq premières années de commercialisation des médicaments les plus innovants (ASMR 1 à 3) par référence aux prix européens avec une évaluation médico-économique viable.⁴⁵

L'article 15 c) fait référence aux médicaments de thérapie innovante (MTI) et encadre les spécificités qui peuvent les concerner. Les incertitudes sur le nombre d'administrations, la persistance des effets et la tolérance dans le temps peuvent être prises en compte dans des contrats de gestion de l'incertitude qui permettent de définir un prix en attendant l'accès à des données complémentaires que le laboratoire s'engage à fournir (article 16). Le prix qui sera applicable, suite à la transmission de nouvelles données par le laboratoire, doit être décrit de manière précise et objective. Le contrat doit mentionner⁴⁵:

- La variable principale sur laquelle l'incertitude doit être résolue,
- Le support analytique permettant la production des données,
- La date à laquelle le laboratoire s'engage à fournir les données attendues au CEPS,
- Les conditions de prix (facial et net) pendant la période de commercialisation précédant les résultats d'analyse,
- Les conditions de prix (facial et net) qui résulteront de l'analyse des données,

Les médicaments présentant une amélioration modérée à majeure du service médical rendu qui ont fait l'objet d'une évaluation médico-économique par la CEESP et pour lesquels les données ne comportent pas d'incertitude importante bénéficient donc d'une réglementation particulière leur permettant un accès rapide au marché, une stabilité des prix pendant 5 ans, sous condition, un prix qui ne soit pas inférieur aux quatre marchés européens comparables.⁴⁵

Cependant, les négociations peuvent être longues et difficiles en raison des prix élevés résultant de l'innovation. Des contrats de remises produits, ou « clauses conventionnelles », ont été mises en place pour créer des négociations gagnant-gagnant entre le CEPS et les laboratoires pharmaceutiques ainsi que pour des raisons de santé publique. Par exemple pour inciter au respect de la posologie de l'AMM qui peut ne pas être respectée dans la pratique lors des prescriptions dans certaines aires thérapeutiques.

Ces remises constituent une démarche de régulation financière dans le cadre de la politique conventionnelle, qui permet une limitation du chiffre d'affaires des laboratoires, et donc des dépenses de l'ONDAM, via un remboursement de ce chiffre d'affaires dès qu'il dépasse certaines limites fixées par le CEPS.⁴⁷ Côté laboratoire, cela lui permet d'obtenir un prix facial plus élevé et de s'assurer qu'il peut réaliser un certain chiffre d'affaires.

Il est à noter que, dans le cadre des médicaments innovants, le prix facial français des laboratoires peut avoir une grande importance. Le prix français sert de référence à plus de 50 pays pour leur tarification; il s'agit de l'un des principaux comparateurs pour les autres pays les plus importants, en valeur, sur le marché européen.⁴⁸

Les remises peuvent être faites de différentes manières⁴⁶ :

- ◆ **Clauses à la première boîte**, 64% du montant des remises versées en 2021, c'est le moyen le plus simple d'atteindre le prix net convenu entre l'entreprise et le CEPS. Elles sont considérées par le Comité comme les remises à privilégier et devraient être majoritaires dans les accords de prix pour des médicaments qui sont ou seront bientôt dans un environnement concurrentiel où le prix net final sera très sensible aux variations de parts de marché.
- ◆ **Clauses de volume** : basées sur le principe d'une baisse de prix, au fur et à mesure que le volume de médicaments vendus augmente. Le CEPS considère différentes valeurs pour différentes indications, ce qui permet d'allouer différents volumes de ventes prévisibles selon les populations visées par les différentes indications possibles d'un médicament. Cette clause permet d'établir des prix nets différents pour chaque indication tout en affichant un prix faciale unique. Cependant, le Comité ne souhaite pas développer ces clauses à l'avenir en raison de l'incertitude d'atteindre les volumes nécessaires en vie

réelle et de l'incertitude de l'irruption de médicaments concurrents ou de changements de stratégie thérapeutique pouvant conduire à une augmentation dans le coût net initialement convenu.

- ◆ **Clauses de coût de traitement quotidien, de dosage ou de durée de traitement** : Ces clauses ont pour but de stabiliser le coût net d'un traitement pouvant être utilisé dans une pluralité de situations cliniques ou pour lequel le comportement des prescripteurs peut être modifié. Elles n'ont donc pas vocation à être utilisées si l'utilisation du médicament dans la vie réelle reflète l'utilisation telle que décrite dans son AMM.
- ◆ **Clauses de bon usage** : Celles-ci sont strictement limitées au périmètre de l'indication pris en charge lors de l'inscription du dossier. Elles peuvent être basées sur un plafond de dépenses prédéfini, au-delà duquel le laboratoire s'engage à rembourser les unités supplémentaires vendues, sur des informations plus précises concernant les patients traités ou leurs prescripteurs (prescription faite par les médecins compétents ou ayant d'autres spécialités qu'autorisé dans l'AMM, ...) ou sur l'engagement, pris par les laboratoires, dans les domaines de l'informations ou de la promotion.
- ◆ **Clauses de capping** : En contrepartie d'un prix conforme aux cours internationaux, l'entreprise s'engage à rembourser 100 % des ventes au-delà d'un montant fixé à l'avance dans la convention, correspondant à un prix fixe négocié conformément à l'article 15a de l'accord cadre, qui concerne les médicaments orphelins dont le coût de traitement dépasse 50 000 euros par patient et par an. Le comité peut souhaiter ajouter cette clause aux médicaments non couverts par l'article 15a. Ils présentent un risque élevé d'être prescrits en dehors d'une indication remboursable ou si une extension d'indication est susceptible d'être anticipée par les médecins avant que les modalités de remboursement et les accords de prix soient faits.
- ◆ **Clause de performance ou contrat de performance**, 3 contrats actifs en 2019, dont deux nouveaux⁴⁹, aucun nouveau contrat n'a été conclu en 2021 : un montant de décote est appliqué en fonction des résultats cliniques individuels. Sur le même principe que «

satisfait ou remboursé », le laboratoire s'engage à rembourser l'assurance maladie si les effets du médicament, bien définis au préalable, n'atteignent pas les résultats escomptés. Cela nécessite une quantité de données très importante à collecter sur une base annuelle.

Le nouvel accord-cadre de 2021 la décrit comme étant une clause ne servant non pas à une solution face à un échec de négociation, mais bien à une remise utile en cas de décalage entre l'efficacité anticipée du médicament et la vie réelle. De plus, à la vue des difficultés de mise en place, l'accord se doit d'être le plus complet possible et de lister l'ensemble des éléments nécessaires au suivi de l'efficacité ou tout élément pertinent.

La remarquable stabilité des résultats de la clause à la performance suggère que ce type de contrat ne permettrait pas de maîtriser un aléa qui n'aurait pas pu être maîtrisé par une autre clause, plus simple et moins chère. Elle ne permettrait donc pas de régler les questions de la dynamique de prix des médicaments innovants.

C. Etude de cas de mise sur le marché de médicament innovant

1. Le premier vaccin direct contre le cancer commercialisé : Provenge®

Bien que peu connu en France, un premier vaccin direct et thérapeutique contre le cancer a été mis sur le marché français suite à son autorisation de mise sur le marché par l'EMA le 6 septembre 2013.¹²

Ce vaccin, nommé Provenge® ou Sipuleucel-T (Dénomination Commune Internationale), est indiqué pour le traitement du cancer de la prostate métastatique asymptomatique ou peu symptomatique résistant à la castration. La posologie est de trois injections sur un mois.

Ce vaccin personnalisé est basé sur l'activation des cellules présentatrices d'antigène du patient (cellules dendritiques) par une protéine de fusion recombinante. Le traitement nécessite la récupération des cellules dendritiques du patient par leucaphérèse, environ 3 jours avant la date de perfusion prévue, selon les mentions légales du produit.⁵⁰ Les cellules dendritiques récoltées sont ensuite mises en contact avec une protéine de fusion recombinante, PAP-GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating acid phosphatase). La PAP est une enzyme sécrétée exclusivement par la prostate qui est surexprimée dans

80%⁵¹/ 95%⁵² des cancers de la prostate, ce qui en fait une cible de choix pour une vaccination sûre avec un faible risque de maladie auto-immune. Le GM-CSF est un facteur de croissance des granulocytes et des macrophages et d'autres lignées de cellules immunitaires telles que les cellules présentatrices d'antigènes. Une fois activées, les cellules dendritiques, et autres cellules immunitaires récupérées lors de la leucaphérèse, sont réinjectées au patient par perfusion. Les signes vitaux sont surveillés au moins 30 minutes avant et 30 minutes après chaque perfusion.⁵⁰

Malgré un mécanisme d'action très innovant et bénéfique pour les patients, ce médicament n'a pas connu le succès escompté et sa commercialisation a entraîné la faillite du laboratoire Dendreon qui le produisait.⁵³ Les raisons de cet échec sont multiples : une stratégie de prix et de remboursement déficiente, une gestion financière basée sur des surestimations, des données cliniques ambivalentes.

Le laboratoire pharmaceutique avait mis sur le marché américain son médicament Provenge® pour un prix total de 93 000 dollars, soit 3 injections au prix unitaire de 31 000 dollars. Ce prix, d'après le laboratoire, s'expliquait par la grande innovation du produit, par son mécanisme d'action et par la comparaison avec d'autres traitements pour les patients atteints d'un cancer en phase terminale ; les prix étaient comparables. Le prix a également été estimé en considérant les différences de coût dues à la prise en charge des effets secondaires avec d'autres traitements.^{54,55}

L'une des premières faiblesses du médicament résulte dans ses données cliniques. Les essais cliniques de phase III ont été menés sur un échantillon relativement petit (512 patients), ce qui rend difficile l'analyse significative des résultats.⁵⁵ La principale donnée positive significative était l'amélioration de la survie globale avec une médiane de survie globale supérieure de 4 mois aux traitements de référence, respectivement 25,8 mois versus 21,7 mois. Aucune différence significative dans la progression de la maladie ou le risque de décès n'a pu être démontrée.⁵⁰

Une autre faiblesse du laboratoire a été sa communication lors du lancement. Aux États-Unis, au moment du lancement, le laboratoire avait annoncé que le médicament ne serait disponible que pour 2000 patients faute de chaîne de production adaptée, laissant aux

médecins le soin de choisir lequel de leurs patients pourrait y accéder ou non. Les médecins ont donc fait preuve de prudence et n'ont pas inclus des patients pouvant bénéficier du traitement afin de le prioriser pour des patients dont l'état serait plus grave.⁵⁶

Définir le prix du médicament est une étape délicate : le prix du médicament doit permettre la rentabilité face aux sommes investies dans la recherche et doit permettre d'encourager l'innovation, mais d'un autre côté, un prix trop élevé peut limiter l'accès au médicament pour les patients, ce qui se traduira par un manque d'option thérapeutique supplémentaire pour les patients et une perte économique pour l'entreprise.

Dans cet exercice, le laboratoire a échoué. Le prix retenu, était de 23 250 \$ par mois de survie supplémentaire ou une année de vie ajustée par la qualité (QALY) de 279 000 \$. Malgré des négociations avec les Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS, organisme de remboursement états-uniens), le médicament n'était pas remboursé aux Etats-Unis lors de son année de lancement, il n'était donc pas accessible à tous les patients en raison de son prix élevé. Ce refus de remboursement a été argumenté par un manque de données solides, bien que la commercialisation ait été approuvée par la Food Drug Administration, ainsi que par des problèmes de communication et un prix trop élevé. Ceci a été plus détaillé dans la littérature.⁵⁴ Après plus d'un an de négociation, CMS a accepté un système de remboursement. La plupart des assurances privées, médicaid et médicare, ont annoncé le remboursement du médicament et l'entreprise a proposé des services pour faciliter le paiement.⁵⁷

La réception du médicament par les médecins américains a été une source de division et a créé un débat animé. S'ils appréciaient l'innovation (l'amélioration de la survie globale et le peu d'effets indésirables du traitement), ils s'interrogeaient sur la pertinence d'un tel investissement financier pour prolonger la vie de leur patient d'une durée relativement courte. Au début, l'absence de remboursement du médicament par le laboratoire, lors de sa mise sur le marché, a fortement limité les prescriptions et l'accès à la thérapie.

Le besoin de données plus approfondies et significatives sur une étude incluant plus de patients s'est également fait sentir. Par ailleurs, l'absence de différence significative dans la progression de la maladie a suscité plusieurs interrogations chez les médecins : «

Comprenons-nous vraiment le mécanisme d'action lorsque le vaccin, censé cibler la tumeur, permet une augmentation de la survie globale sans modifier la progression tumorale ? Comment suivre l'efficacité du médicament et savoir quand le patient n'y répond plus ? Comment savoir quand changer de thérapie si nous n'avons aucun moyen de contrôler l'efficacité du traitement ? »⁵⁵

De plus, l'arrivée sur le marché américain de deux traitements oraux du cancer de la prostate en 2013 avec une efficacité similaire et un prix plus accessible a offert aux médecins une alternative plus accessible et plus simple d'utilisation via la voie orale versus la voie intraveineuse.⁵⁸

A noter que des études complémentaires ont été établies confirmant les données du médicament mais, elles sont arrivées tardivement en 2019.^{58,59} La concurrence sur le marché et le temps d'attente des données ont réduit l'impact de cette annonce.

En France, le coût d'un traitement complet au Sipuleucel-T était d'environ 70 000 euros, soit un QALY de 210 000 euros. Or, selon une étude basée sur les données de la HAS et du ministère français chargé de la santé, la norme pour un QALY est estimée entre 120 000 et 200 000 euros par patient et par an⁶⁰, ce qui est inférieur au prix du Sipuleucel-T. Bien qu'il ait été agréé à la vente en France en 2013, son prix très élevé a, comme cela a été le cas dans aux USA, conduit à une réticence à le prescrire : les oncologues des centres à revenus faibles/moyens ne pouvant le financer prenant en compte son efficacité clinique.⁶¹

D'un point de vue économique pour le laboratoire, cette perte de parts de marché s'est traduite par un chiffre d'affaires, bien que raisonnable, inférieur aux estimations de l'entreprise.

Le peu de promotion du médicament et sa communication, presque aucune et peu fiable, ne lui ont pas permis d'être connu des médecins. Dans le même temps, l'entreprise, sur la base d'estimations de performances importantes grâce à Provenge®, avait contracté des dettes pour divers projets. En conséquence, la baisse importante des revenus a conduit Dendreon à la faillite en 2014.^{53,58} Bien que le laboratoire ait pu continuer la commercialisation du médicament aux États-Unis grâce à la protection de l'article 11 qui permet de continuer de fonctionner normalement en attendant un rachat ou un arrangement financier⁶², la société

n'a pas été en mesure d'assurer la continuité de la production et de la livraison en Europe et a dû retirer le médicament du marché européen. Provenge® a donc perdu son AMM le 6 mai 2015, suite à une demande du laboratoire.⁶³

2. Les premiers vaccins indirects contre le cancer : les vaccins contre le VHB

Le premier vaccin anticancéreux indirect est le vaccin contre l'hépatite B, qui immunise l'hôte contre le virus de l'hépatite B.

Commercialisé en France en 1981, il a été le premier vaccin visant à réduire la survenue de cancers. Le virus de l'hépatite B est l'un des principaux facteurs de survenue du cancer du foie, responsable d'environ 10 % des décès par cirrhose et hépatocarcinome en 2001. A cette date, la prévalence estimée des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B était de 100 000 personnes, avec des disparités dans la contraction du virus : une augmentation à l'adolescence, un pic dans la tranche d'âge 20-29 ans, puis une diminution après 30 ans. La même année, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) a estimé le nombre de décès dus aux complications du virus de l'hépatite B chronique à 1000 par an.⁷

Dans les premières années de commercialisation, la couverture vaccinale contre le virus de l'hépatite B était limitée aux personnes à risque telles que les professionnels de santé, les toxicomanes et les personnes ayant de multiples partenaires sexuels.

En 1993, la France a modifié sa stratégie vaccinale en modifiant son calendrier vaccinal pour cibler les nourrissons et proposer une vaccination de rattrapage des adolescents de 11 à 17 ans afin de réduire l'incidence de l'hépatite B de 90 % d'ici 2015.⁷

Ceci fait suite à la modification du calendrier vaccinal en 1991 dans les pays d'Amérique du Nord (USA et Canada) après que des études aux USA, et dans d'autres pays du monde, ont démontré une efficacité maximale de la vaccination en ciblant les enfants à la naissance avec une vaccination de rattrapage chez les adolescents. Cette efficacité maximale s'est traduite par une réduction de moitié de l'incidence des infections en dix ans. Sur la base de ces résultats, l'OMS, en 1992, a recommandé ce schéma de vaccination à travers le " Programme élargi des vaccinations " qui préconise une politique de vaccination "universelle" par la vaccination des nourrissons et/ou des pré-adolescents.⁷

Pour atteindre ces objectifs, une campagne nationale de promotion de la vaccination a été lancée de 1994 à 1995 avec une campagne de vaccination scolaire, à partir de 1994, destinée aux élèves de sixième. Cette campagne a été largement relayée dans la presse.⁷

Cette campagne de vaccination a été limitée en 1998 suite à la suspicion d'effets indésirables liés au vaccin, dont nous parlerons plus loin. En 2004, une enquête épidémiologique nationale a déterminé une prévalence de l'hépatite B, trois fois plus élevée que prévu soit 0,65 % de la population.⁶⁴ En conséquence, les recommandations de la vaccination ont été à nouveau modifiées pour inclure les nourrissons, la vaccination de rattrapage des enfants et adolescents non vaccinés, la séro-vaccination des nouveau-nés de mères avec des anticorps anti-HB à la naissance et le renforcement de la vaccination des personnes à risque de transmission. En 2018, après un recul de près de quarante ans concernant les vaccins VHB et la publication du rapport du Comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination, cette dernière est devenue obligatoire pour les nourrissons nés après le 1er janvier 2018.⁶⁵

Des effets secondaires graves suspectés

En 1994, les premières préoccupations concernant un lien possible entre la sclérose en plaques et la vaccination contre le VHB ont été soulevées auprès des autorités sanitaires françaises et ont animé le débat public.⁷

En 1996, des études rapportaient des effets indésirables graves liés au vaccin contre l'hépatite B. Soutenue par le Dr GREZARD, la thèse « Accidents de la vaccination contre l'hépatite B : à propos de 9 cas observés de début 1994 à fin 1995, service de dermatologie de l'hôpital Hôtel-Dieu » fait état de centaines de cas ayant présenté des pathologies graves suite au vaccin.^{66,67} La même année, le Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Musculaires Acquisées et Dysimmunitaires (GERMMAD) associé à l'Association Française contre les Myopathies, décrit deux myopathies présentant des aspects histologiques non observés auparavant. Une enquête rétrospective en 1998, montre que de nombreux cas similaires ont été étudiés depuis 1993. L'hypothèse avancée par GERMMAD est l'apparition de granulomes particuliers dus à la présence d'aluminium. Cet aluminium serait lié à l'aluminium présent dans les vaccins, notamment celui du VHB qui a été fortement administré dans les années 90. Cette

même année, Gherardi et son équipe publient, dans The Lancet, une série de cas présentant une association de symptômes musculo-squelettiques et généraux liée aux travaux de GERMAD.⁶⁸

Créé en 1997 par des personnes qui seraient concernées par de graves effets secondaires post-vaccinaux contre l'hépatite B, le Réseau Vaccin contre l'Hépatite B (REVAHB), qui soutient les patients et leurs proches, accuse le vaccin d'être lié à divers effets indésirables.

Fin 1998, en réaction, le programme de vaccination des enfants de 6ème est suspendu et de nombreuses études sont menées pour évaluer le lien de causalité entre le vaccin VHB et divers effets indésirables cités par la communauté scientifique ou des associations. Un rapport de la commission d'enquête de l'Assemblée nationale daté de mai 2011 en explique les raisons. Une comparaison bénéfice/risque menée par le Réseau national de santé publique (RNSP) en 1998 détaille:⁷

« Chez l'adulte : La mise en évidence par les enquêtes cas-témoin d'une possible association entre vaccination hépatite B et le premier épisode d'atteinte démyélinisante aiguë ne constitue pas un argument suffisant pour modifier la stratégie de vaccination de l'adulte. En effet les indications actuelles pour cette tranche d'âge sont limitées aux sujets à risque d'infection par le virus de l'hépatite B, pour lesquels au niveau individuel, le bénéfice de la vaccination dépasse très largement le possible risque. Ces résultats pourraient cependant conduire à renforcer le message selon lequel la vaccination hépatite B chez l'adulte devrait être limitée, en dehors des obligations vaccinales, aux sujets présentant un réel facteur de risque d'infection.

Chez le nourrisson : (...) l'absence de signalement d'effets indésirables neurologiques sévères n'apporte pas d'argument en faveur d'une remise en cause de l'intégration de la vaccination hépatite B dans le calendrier vaccinal du nourrisson, (...). Ces résultats pourraient conduire à renforcer le message de l'intérêt d'une vaccination la plus précoce possible, à un âge où elle est parfaitement tolérée et de plus particulièrement immunogène.

Chez le grand enfant et l'adolescent : En ce qui concerne les enfants entre 7 et 15 ans, il n'est pas possible à ce jour de conclure à une éventuelle responsabilité de la vaccination dans la survenue des quelques accidents neurologiques notifiés (...) »

Depuis, concernant le lien avec l'apparition de la sclérose en plaques, aucun lien n'a été démontré à travers de nombreuses études, et ce, dès 2001.⁶⁹ Cela a été confirmé en 2011 par une méta-analyse menée pour confirmer ou infirmer le lien entre la vaccination contre le VHB et la survenue de la sclérose en plaques.⁷⁰

L'augmentation de la déclaration des cas de sclérose en plaques suite à la vaccination contre l'hépatite B en 1994 résulte en partie de la modification du calendrier vaccinal en 1993. La population cible n'était plus les adultes professionnels de santé, toxicomanes ou multipartenaires sexuels potentiels, mais des jeunes à un âge où la survenue de la sclérose en plaques est plus fréquente.⁷¹

L'inscription de la sclérose en plaque sur la liste des maladies de longue durée au cours de la même période a également augmenté le nombre de déclarations.⁷²

Par ailleurs, le rapport de la commission d'enquête met en lumière des problèmes de pharmacovigilance. La collaboration entre l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) et la REVAHB a montré que 70 % des dossiers transmis par la REVAHB à l'AFSSAPS n'étaient pas connus de l'agence et que peu de doublons étaient comptabilisés (Assemblée nationale, mai 9, 2001). Cela n'a pas permis d'instaurer la confiance dans les données fournies par les autorités sanitaires et a pu contribuer au manque de confiance de la population dans le discours officiel.⁷

Un problème de communication

L'un des premiers problèmes de communication de la stratégie vaccinale a été que la campagne de communication, initialement destinée à être ciblée, est devenue une campagne de communication de masse, comme le décrit le professeur Jacques Drucker, directeur du Réseau national de santé publique : « beaucoup de gens ont compris qu'il était important de se faire vacciner contre l'hépatite B au même titre que contre la grippe. Si bien que cette campagne, qui aurait dû être ciblée, est devenue à tort une campagne de masse. »⁷

Au cours de cette campagne de masse, menée à l'initiative du secrétaire d'État à la santé de l'époque, Philippe Douste-Blazy, de nombreuses erreurs de communication ont été commises.⁷ L'hépatite B, qualifiée de "risque infectieux majeur de la fin du siècle" par le

secrétaire d'Etat à la santé, a été maintes fois mal décrite. Ainsi, de nombreux journalistes ou animateurs de médias ont annoncé que le virus de l'hépatite B pouvait être attrapé via la salive, par exemple, alors même qu'il ne s'agit pas d'une des voies de transmission possibles identifiées au niveau mondial par l'Organisation mondiale de la santé.⁷¹

Cela a créé une peur qui a conduit à une ruée vers la vaccination, qui s'est traduite par des ruptures de stock dans les officines, avant de créer un climat de méfiance lorsque les données ont été rectifiées, et que les premiers cas d'effets indésirables ont été signalés.

D'abord favorables à la vaccination contre l'hépatite B, les médias lui sont devenus hostiles, en l'absence de données fiables et stables par les autorités compétentes. S'en est suivie une violente surmédiation de la controverse vaccin VHB/sclérose en plaques, qui a contribué à la croissance de ce climat de méfiance et d'opposition de la part de la population.⁷²

La commission d'enquête de l'Assemblée nationale de 2001 notait que "la volonté de "faire peur" aux gens sur les risques de contracter l'hépatite B était sans doute l'un des vecteurs de cette campagne, comme en témoigne une certaine exagération des données médicales". Dans le même rapport, les firmes pharmaceutiques sont pointées du doigt : un document interne de 1996 déclare « qu'il faut, à l'égard des adolescents, « dramatiser le danger, le risque encouru à ne pas se faire vacciner » et faire de la vaccination « un rite initiatique moderne de passage à l'âge adulte, une sorte de passeport pour les premiers baisers. »⁷³

En octobre 1998, la décision d'arrêter la vaccination des enfants de sixième a été perçue comme une preuve d'admission ou un doute quant aux effets secondaires potentiels du vaccin contre le VHB.⁷⁴ Les parents, sans information claire des institutions, se sont tournés vers leurs médecins qui ont eu du mal à expliquer et à argumenter cette décision et à répondre à leurs inquiétudes. Cela a créé de l'amertume chez certains médecins, notamment les médecins scolaires, qui n'étaient pas préparés à cette annonce.

Une enquête a été menée par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) en 2008 sur les perceptions de l'hépatite B et de sa prévention auprès des médecins et de la population.⁷⁵ Pour la plupart des personnes enquêtées, la polémique sur la sclérose en plaques n'était pas bien connue, et ils semblaient favorables à la vaccination sans savoir s'ils étaient déjà vaccinés ou non. Le choix de recourir à la vaccination contre l'hépatite B s'est

fondé sur les recommandations de leur médecin, considéré comme une source fiable et digne de confiance.

Ceci est étayé par une étude menée dans le cadre de la thèse du Dr Thierry William EKAMBI KOTTO datant de 2017, où sont analysées les caractéristiques des patients et des médecins généralistes des départements de l'Aveyron et de la Haute-Garonne.

Concernant l'influence sur la décision, l'étude décrit :⁶⁸

- Parmi les parents qui font vacciner leur enfant, ils se disent influencés par la confiance en leur médecin (65-69%), les explications du médecin (36-46%) et celle-ci varie en fonction de leur profession (12-15%).

- Parmi les parents qui ne font pas vacciner leur enfant : ils se disent influencés par les effets indésirables potentiels (45-47%), internet (10-25%) et les médias (25%).

Selon l'enquête INPES, les médecins ne considèrent pas la vaccination contre l'hépatite B comme un enjeu majeur de santé publique mais plutôt comme une pathologie connexe. Ils ne proposaient pas la vaccination spontanément, mais la pratiquaient volontiers à la demande de leurs patients. Concernant les effets indésirables du vaccin, un doute persistait auprès de certains médecins sur le risque de sclérose en plaques, malgré les études démontrant sa sécurité. Ce sentiment était expliqué par une absence de prises de position officielle par les autorités sanitaires et explique pourquoi de nombreux médecins ne proposaient pas spontanément le vaccin même s'ils n'étaient pas opposés à le prescrire.⁷⁴

Un manque de communication persiste donc, créant un paradoxe : les patients attendent des recommandations de leurs médecins, qui à leur tour attendent une demande proactive de leurs patients.⁷¹

Du côté des médecins, de graves dysfonctionnements ont été dénoncés de la part des autorités sanitaires en raison d'un manque d'harmonisation, que ce soit dans l'information ou dans les précautions d'emploi et de sécurité, comme les modalités de surveillance du vaccin.

Une amélioration de l'opinion publique même si la méfiance persiste (y compris dans le secteur de la santé)

Des solutions ont été mises en place pour réhabiliter la vaccination contre l'hépatite B.

En 2008, le remboursement du vaccin hexavalent, incluant une valence pour l'hépatite B ainsi que des vaccins obligatoires, a permis une augmentation de la vaccination chez les enfants. Bien que cela ait pu être considéré comme une obligation détournée de la vaccination contre l'hépatite B, car elle est administrée en même temps que les vaccins obligatoires, cela a permis de vacciner 60 % des nourrissons de moins de six mois en 2008 et 70 % en 2009 selon les données de l'Institut de veille sanitaire et de la caisse d'assurance maladie des travailleurs salariés.⁷¹

L'analyse du Dr Richard dans sa thèse « Obligation vaccinale et vaccination contre l'hépatite B : évaluation prospective des pratiques professionnelles dans une population de généralistes du Tarn et de la Haute-Garonne » a démontré une diminution des réticences à être vacciné ou à vacciner contre l'hépatite B chez les patients et les médecins en 2019 par rapport à 2005. Chez les patients, 53,6 % déclarent être « souvent » ou « toujours » réticents, contre 79,4 % en 2005. Chez les médecins, 37,2 % étaient réticents à faire vacciner leurs patients contre l'hépatite B en 2005, contre 8,5 % en 2019.

Cependant, la réticence demeure. Parmi les médecins du Tarn interrogés, 8,5 % se disaient réticents à vacciner contre le VHB, principalement à cause du risque de maladie du vaccin, et surtout à cause de la sclérose en plaques. 14,2% ont déclaré avoir rencontré un cas de maladie induite par le vaccin, dont 10,1% de manière indirecte, par l'intermédiaire d'un collègue. Cette réticence persistante peut surprendre au vu des nombreuses études et du recul qui existent, qui n'ont montré aucun lien de causalité entre le vaccin et la survenue de la sclérose en plaques et d'autres maladies auto-immunes. Ils soulignent l'importance d'une bonne communication et du respect de la cible vaccinale lors d'une campagne de vaccination.

3. Étude d'accès au marché pour un vaccin anticancéreux indirect : Gardasil®

Gardasil® est le premier vaccin contre le papillomavirus (HPV). Ce virus est responsable de près de 100% des cancers du col de l'utérus. Gardasil® a permis de prévenir les sous-types HPV6, 11, 16 et 18, responsables de 70% des cancers du col de l'utérus. Depuis son périmètre d'action a progressé.

Le cancer de l'utérus était le 10^{ème} cancer le plus fréquent chez les femmes avec environ 3068 cas en 2005.⁷⁵

Lorsque Gardasil® a été commercialisé pour la première fois, il a hérité de la méfiance et de la peur des effets indésirables causées par la controverse sur le vaccin contre l'hépatite B. Cependant, cette thèse ne se concentrera pas sur ce point, bien que cela puisse être intéressant, il existe des publications qui abordent très bien cette question.⁷³

Pour mieux comprendre les besoins nécessaires à l'obtention d'une ASMR de niveau III, au minimum, pour un vaccin préventif contre le cancer, le cas du Gardasil® est très instructif.

Essais cliniques pertinents pour notre analyse⁷⁶

- ◆ **Les études d'immunogénicité** ont montré une capacité du vaccin à induire une réponse immunitaire de 99,6% à 99,9% dirigée contre les HPV 6,11,16 et 18 chez les adolescents (1071 garçons et 1471 filles) âgés de 9 à 15 ans.

◆ **Méthodologie:**

Participants dont les résultats ont été analysés : non infectées à l'inclusion						
		Nombre de personne vaccinées	Nombre de personne sous placebo	Nombre total de participant	Temps de suivi médian	Jugement principal
Etude 013	Pour évaluer l'efficacité de prévention dans : - Dysplasie cervicale de grade CIN1/2/3 ou adénocarcinome in situ (AIS) ou les cancers cervicaux dû à une infection par HPV 6/11/16 ou 18 - Dysplasie vulvaire et vaginale (VIN1/2/3, VaIN1/2/3), cancers de la vulves, du vagin ou des verrues génitales dû à l'infection par HPV 6/11/16 ou 18	2200	2222	5455	27 mois	Réduction de risque de survenue
Etude 015	Evaluer l'efficacité dans la prévention du cancer cervical. -Les dysplasie cervicale de moyen/haut grade (grade 2/3) ont été utilisés en tant que marqueur pour l'apparition de cancer cervical.	5301	5258	12167	24 mois	Réduction de risque de survenue

Tableau 7: méthodologie de l'essai clinique du vaccin Gardasil®

- ◆ **La tolérance évaluée** dans les études était bonne avec les effets secondaires habituels des vaccins (syndrome pseudo-grippal).

◆ **Données cliniques:**

Tableau 8: Données cliniques du vaccin Gardasil

	Efficacité du vaccin (CI 95%)		
	Etude 013	Etude 015	Analyse combinée
Dysplasie CIN 2/3 ou AIS dû à HPV 16 ou 18	100% (78,5 - 100)	100% (80,9 - 100)	100% (92,9 - 100)
VIN 2/3 dû à HPV 6/11/16 ou 18 (résultats non disponibles concernant VIN 2 /3 dus aux HPV 16 ou 18 seuls)	100% (<0,0 - 100)	100% (<0,0 - 100)	100% (41,4 - 100)
Condylome acuminés dû à HPV 6,11,16 ou 18	100% (86,4 - 100)	98,3% (90,2 - 100)	98,9% (93,7 - 100)

Avis de la commission de la transparence (CT)⁷⁶:

Pour déterminer le niveau d'ASMR du Gardasil®, la commission de transparence a pris en compte son efficacité, proche de 100%, dans la réduction des lésions précancéreuses pouvant évoluer vers le cancer du col de l'utérus et les verrues génitales externes, et le fait qu'il s'agit du premier vaccin contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18. Cependant, ils ont noté que l'effet sur le cancer du col de l'utérus ne sera pas évaluable avant 15 à 25 ans.

Le vaccin est donc une innovation qui apporte une amélioration dans la prise en charge préventive des pathologies liées aux HPV 6, 11, 16 et 18 sur les lésions précancéreuses et verrues, là où il n'existait pas d'alternative thérapeutique, mais qui ne démontre pas d'efficacité dans sa prévention dans les cancers, même si on peut le déduire et qui serait limitée à 70% des cancers du col de l'utérus.

Il convient de noter que le dépistage par test Pap a été considéré comme un moyen efficace de prévention secondaire du cancer du col de l'utérus. Les lésions CIN 2/3 ayant un traitement avec une efficacité proche de 100%.

De plus, l'absence de données à long terme (plus de 5 ans), de tolérance en vie réelle et d'effets potentiellement nocifs induits par la vaccination (diminution de l'utilisation du préservatif, retard dans l'incidence de l'apparition des cancers, sélection des autres HPV oncogènes) explique le niveau d'ASMR III donné par la CT.

4. Echec de la mise sur le marché d'un médicament innovant : Zynteglo®

Zynteglo® (autotemcel betibéglogène) est un médicament innovant commercialisé par le laboratoire Bluebird Bio. Ce médicament est une thérapie génique obtenue par transduction ex-vivo des cellules souches hématopoïétiques (CSH) du patient, en ajoutant aux CSH des copies fonctionnelles d'un gène modifié de la β -globine via un vecteur lentiviral, un vecteur viral qui insère son ADN, dont le gène thérapeutique, dans le génome de l'hôte. Il est indiqué pour le traitement des patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), âgés de 12 ans et plus, qui n'ont pas de génotype β^0/β^0 , qui sont éligibles pour les cellules souches hématopoïétiques (CSH) mais qui n'ont pas de donneur compatible HLA (human leukocyte antigen) disponible.⁷⁷

L'arrivée de ce médicament sur le marché français en 2019, via une AMM anticipée, a permis de couvrir un besoin médical non satisfait. Auparavant, les patients atteints de β -thalassémie transfusionnelle, âgés de plus de 12 ans, sans génotype β^0/β^0 et éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques sans donneur compatible disponible, devaient compter uniquement sur des soins symptomatiques à vie consistant en des soins réguliers et fréquents tels que des transfusions de globules rouges associés à des chélateurs du fer.⁷⁸

Cette innovation s'est traduite par une évaluation de la HAS définissant le SMR comme étant important (uniquement chez les patients de la tranche d'âge 12-35 ans) et une ASMR comme étant modeste.

Le niveau de l'amélioration du service médical rendu a été limité en raison de nombreuses incertitudes liées, principalement, à l'absence de données concernant le maintien de l'efficacité à moyen et long terme et la tolérance du médicament. En 2020, les données se limitaient à un recul de cinq ans chez seulement trois patients et les risques de mutagenèse insertionnelle subsistaient. De plus, la mise en place du traitement est complexe, avec la nécessité d'une consultation pluridisciplinaire en présence de professionnels de santé du centre de référence ayant l'expérience de la greffe et de l'utilisation de la thérapie génique dans la thalassémie. L'administration doit être réalisée dans un centre de traitement qualifié par des médecins expérimentés dans ce domaine.⁷⁸

Le SMR modeste avait permis de donner un avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables, dans l'indication précédemment citée, lors de la Commission de Transparence de la HAS du 18 mars 2020.⁷⁸

Cependant, malgré son caractère innovant et les avantages qu'il apporte d'un point de vue thérapeutique, le médicament, a disparu du marché européen plus de deux ans après son lancement. C'est par le biais d'un communiqué, publié le 9 août 2021, que le laboratoire Bluebird Bio a annoncé son retrait du marché européen.⁷⁹ Cette décision a été prise après l'échec des négociations avec les autorités sanitaires des pays européens et le Comité Economique des Produits de Santé en France. Le prix du médicament Zynteglo[®] était de 1,8 million d'euros par patient en Allemagne.⁸⁰

Cet échec des négociations a entraîné la perte d'un traitement précieux pour les patients atteints de β -thalassémie et la perte d'un marché pour le laboratoire.

Cette étude de cas soulève des questions sur les enjeux éthiques pouvant découler de la mise sur le marché de médicaments innovants et des conséquences des difficultés que peuvent rencontrer les laboratoires et les institutions lors des négociations de prix.

5. Commercialisation réussie d'un médicament innovant : les cellules Car-T – Yescarta[®]

Les cellules Car-T constituent un ensemble de nouvelles thérapies combinant thérapie cellulaire et thérapie génique. Il s'agit d'une modification génique des lymphocytes T du patient préalablement extraits par leucaphérèse. Ces premières thérapies, commercialisées sous le nom de Kymriah[®] et Yescarta[®], sont indiquées dans le domaine de l'hématologie.

Ces médicaments sont apparus sur le marché avec un prix facial allant de 297 666 à 327 000 euros.⁸¹

Notre étude de cas des cellules Car-T portera sur le médicament Yescarta[®], seul spécialité, parmi les premières cellules Car-T commercialisées, à avoir obtenu une ASMR de niveau III.

Contexte de l'indication⁸²

Yescarta® est indiqué pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou récidivant (LDCB R/R) ou du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPB) de troisième ligne ou plus. Ces cancers sont des cancers de mauvais pronostic qui répondaient à un besoin médical non satisfait au moment de la demande de remboursement de Yescarta®.

Essais cliniques⁸²

- ◆ **Méthodologie** : Le médicament a été évalué dans un essai de phase II non comparatif chez 101 patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B, de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B et de lymphome folliculaire transformé (LFT), dont la majorité étaient à un stade avancé ou de mauvais pronostic. Le suivi médian pour l'analyse primaire (réponse objective) était de 8,7 mois. Celle-ci a été évaluée par un comité indépendant.
- ◆ **Résultats** : A 8,7 mois, l'analyse principale a montré un taux de réponse objective de 71 % avec 51 % de réponse complète avec un délai médian de réponse de 1 mois et une médiane de survie globale estimée à 54,5 % à 1 an chez les patients traités.
- ◆ **Tolérance** : Des événements indésirables graves, supérieurs ou égaux au grade 3, étaient présents chez 95 % des patients traités. Il s'agissait principalement du syndrome de relargage cytokinique (93 % des patients traités), des cytopénies (77 %) et des infections (22 %).

Comparaison

En l'absence de comparaison avec un bras comparateur, les résultats d'efficacité de Yescarta® ont été comparés à l'étude SCHOLAR-126 qui est une analyse rétrospective des données historiques regroupant des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien agressif réfractaire (LDCB, LMPB ou TFL) avec un suivi médian de 4 ans, allant de 1,5 mois à 14 ans selon les 27 sources de données. Les résultats de cette analyse étaient un taux de réponse objective de 26 %, avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % de 21-31 %, un taux de réponse complète de 7 %, avec un IC à 95 % de 3-15 %, et un survie globale médiane de 6,3 mois.

Avis de la Commission de la Transparence⁸²

Les données significatives issues des essais cliniques de Yascarta® ont prouvé une amélioration de la morbi-mortalité des patients à court terme avec un taux de survie estimé à environ 50% à 18 mois avec un suivi médian de 15,1 mois.

Cependant, de nombreux points ont été retenus par la Commission :

- Du fait de sa mise en place, il existe une période de latence entre la leucaphérèse pratiquée sur les patients et la réinjection du médicament. Ce temps de latence pose un problème dans la prise en charge et le contrôle de la maladie chez le patient, notamment chez les patients présentant une pathologie évoluant rapidement.

- La méthodologie de l'étude a également été remise en cause. L'absence d'un comparateur direct, alors que cela aurait été faisable, a été un problème. Le nombre de patients inclus dans l'étude ainsi que sa durée ont été considérés comme faibles pour assurer le maintien de la réponse et l'impact sur la survie globale. De plus, les participants à l'étude ont été particulièrement sélectionnés avec des patients considérés en meilleur état de santé que les patients dans la vie réelle pour qui il est indiqué, ce qui ne permet pas la transposabilité de l'étude à la vie réelle.

- Le grand nombre d'événements indésirables graves (grade égal ou supérieur à 3) pouvant nécessiter une réanimation et pouvant être fatals, ainsi que le manque de données concernant la tolérance à long terme, ont également été évoqués.

Ces arguments, tant positifs que négatifs, expliquent la décision de la Commission de la Transparence d'accorder une ASMR de niveau III à Yascarta® dans son indication.

Négociation de prix

Lors de la négociation, le prix demandé par le laboratoire était très élevé. Cela peut s'expliquer, comme vu précédemment, par le besoin de rentabilité du laboratoire sur l'investissement de recherche et développement du médicament, mais aussi des médicaments qui ont échoué et vis-à-vis du coût important du processus de fabrication d'un tel médicament. En revanche, pour le CEPS, une réticence apparaît devant un médicament

qui peut apporter un bénéfice immense mais comportant un risque non négligeable de ne pas fonctionner chez certains patients. Cela a conduit à la recherche de nouveaux moyens de financement.

La rémunération à la performance est définie dans la convention-cadre entre le Leem et le CEPS comme une rémunération « Dans le cas où les procédures de fixation des prix de droit commun ne permettent pas de parvenir à un accord, le prix de certains médicaments peut être fixé, à la demande du comité ou de l'entreprise, conditionné au résultat de la performance constatée en situation réelle ». ⁸³

Le paiement à la performance basé sur les résultats cliniques a été mis en place pour contrer ce problème. Ces contrats permettent de diminuer les inquiétudes sur l'efficacité clinique des médicaments auprès des organismes payeurs. Mais les paiements à la performances ont des limites. Ces difficultés à suivre l'efficacité du médicament en vie réelle peuvent résulter de l'absence de déclaration des effets par les médecins, ou tout autre professionnel de santé concerné, d'une mauvaise analyse de la pathologie du patient, de la capacité à définir les critères d'efficacité du traitement et de l'incapacité des payeurs à estimer leurs dépenses futures comme cela peut être le cas avec d'autres types de remise. Le manque de recul et d'études concernant ces contrats ne permet pas, pour l'instant, d'évaluer leur impact, ni au niveau du laboratoire ni du payeur, de l'assurance maladie. ^{81,83}

Depuis, quatre autres contrats de performance ont été mis en place en France.

III. RECOMMANDATIONS

A. Résultats des analyses

1. Analyse des études de cas

Pour mieux comprendre ce qui peut influencer la commercialisation d'un médicament innovant, les points communs qui ont permis la mise sur le marché des molécules et les éléments qui ont conduit à une diminution, une absence ou une bonne commercialisation ont été analysés (tableau 5).

Communs à tous les médicaments, on peut en déduire, assez raisonnablement, que des éléments indispensables à la réussite de la mise sur le marché d'un médicament innovant sont nécessaires, tels qu'une AMM, une ASMR au moins de niveau III et des négociations tarifaires fructueuses.

Cependant, si ces éléments sont obligatoires, ils ne suffisent pas à eux seuls à assurer une commercialisation réussie et un accès satisfaisant aux patients. Une mauvaise négociation des prix conduit à une non-commercialisation du médicament. En dehors de ce cas particulier, différentes caractéristiques peuvent entraîner une baisse des ventes. Des données cliniques faibles ou un manque de communication peuvent conduire à une diminution de la commercialisation du médicament, qui reste néanmoins acceptable, que ce soit du point de vue de l'industrie ou de la santé publique. Cependant, si le médicament a un prix élevé, une mauvaise communication et des données cliniques faibles, il est très probable que sa commercialisation échouera. Ceci est résumé dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9: Résumé des analyses des critères de choix pour l'accessibilité aux différents niveaux d'ASMR

	AMM	ASMR III	Prix	Puissance des données cliniques
Provenge	X	X	Elevé	Faible
Vaccin hépatite B	X	X	RAS	Elevé
Zyntiglo	X	X	Absent, négociation échouée	modérée
Cart-cell	X	X	Elevé, remise	modérée
Gardasil	X	X	RAS	

	Communication	Surestimation des bénéfices	Respect de la cible inscrite dans l'indication	Conséquence
Provenge	Mauvaise	X	Oui	Faillite
Vaccin hépatite B	Mauvaise		Non	Diminution de la commercialisation
Zyntiglo	RAS		Oui	Absence de commercialisation
Cart-cell	RAS		Oui	RAS
Gardasil	Moyenne			Diminution de la commercialisation

A avoir obligatoirement	AMSR III	AMM	Négociation réussie
Ne pas avoir les 3 en même temps	Prix correct	Bonne communication	Puissance faible

Comme indiqué lors des différents entretiens, cela confirme qu'il est nécessaire d'avoir au moins un ASMR de niveau III.

2. Synthèses des informations retenues lors des entretiens

Pour étayer cette thèse, des entretiens qualitatifs ont été menés afin d'obtenir l'avis de professionnels de l'entreprise pharmaceutique. Ces entretiens, en discussion libre, ont été réalisés avec deux responsables réglementaires d'un laboratoire pharmaceutique (Mrs C. et M.M), un responsable marketing oncologie (M.J) et un manager en market access (accès au médicament) (Mme D).

Suite à l'explication du contexte, les principales questions abordées étaient : "Quelle serait, selon vous, la meilleure stratégie pour une commercialisation réussie ?", "Quelles sont les limites juridiques/monétaires que l'entreprise pourrait rencontrer ? ». Lors des entretiens, les études de cas étudiées ont été discutées pour proposer des alternatives, trouver des explications ou comprendre les limites auxquelles le laboratoire pourrait être confronté.

Différents points ont été abordés pour permettre le meilleur lancement sur le marché d'un vaccin anticancéreux, qu'il soit préventif ou thérapeutique. Les différents éléments à éclaircir ou les avis des professionnels de l'industrie pharmaceutique ont été résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 10: Synthèse des entretiens réalisés

	Règlementaire	Market access	Marketing / Communication
M.J		<ul style="list-style-type: none"> - Considérer les vaccins thérapeutiques comme des médicaments de thérapie innovants. - Besoin d'une ASMR III : Le bras comparateur est très important - Il n'y a pas de risque d'opposition au vaccin anti-cancer thérapeutique 	<ul style="list-style-type: none"> - Communication : Si possible, la communication dans les salles d'attente où se trouve les patients ciblés par l'indication du vaccin est une bonne idée mais il y a un risque de plainte par la concurrence pour concurrence déloyale
Mrs. C	<ul style="list-style-type: none"> - Définir les vaccins - Vaccin thérapeutique anticancer : doit être considéré comme un médicament de thérapie innovant - Commercialiser le médicament sous deux noms de marque si besoin (différencier l'effet préventif et l'effet thérapeutique du vaccin) 		<ul style="list-style-type: none"> - Communication sur la vaccination: faite par l'Etat - Communication sur le vaccin: Fait par le laboratoire. Elle peut être fait auprès du grand public mais cela est peu probable, sauf si le vaccin est pour une pathologie fréquente tel que le cancer du sein. Il faudra alors bien se limiter à la population cible lors de la communication.
Mrs. D		<ul style="list-style-type: none"> - Considérer le vaccin anticancer thérapeutique comme un médicament de thérapie innovant - Besoin de l'ASMR III : Importance de l'ASMR dans les négociations de prix - Faire une évaluation médico-économique pour fixer le prix : montre le bénéfice financier à long-termes pour la sécurité sociale malgré le prix élevé du médicament - Définir le prix de manière à encourager l'innovation tout en restant éthique en permettant l'accès du traitement aux patients 	
M.M	<ul style="list-style-type: none"> - Définir les vaccins - Il est peu probable qu'un vaccin contre le cancer ait accès à une communication grand public 		

- Réglementaire

Dans un premier temps, le statut du médicament est à définir. Les différents acteurs de l'industrie interrogés ont tous défini un vaccin préventif comme un vaccin à part entière et un « vaccin » thérapeutique comme un médicament de thérapie innovante.

Statut vaccinal

Le code de la santé publique, dans l'article L-5121-1-, définit le vaccin comme étant « tous agents utilisés en vue de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité ».

L'ANSM définit un vaccin comme un médicament préventif "composé d'une ou plusieurs substances actives d'origine biologique appelées 'antigènes vaccinaux' issues de bactéries ou de virus capables de stimuler la production d'anticorps par notre système immunitaire".⁸⁴

L'Organisation mondiale de la santé définit un vaccin comme un médicament qui "stimule le système immunitaire à créer des anticorps de la même manière que s'il était exposé à la maladie".⁸⁵

Le vaccin préventif anticancéreux répondrait donc à la définition de l'Organisation mondiale de la santé mais diffère de la définition de l'ANSM par la source de « l'antigène vaccinal » qui, dans notre cas, provient de cellules tumorales. La définition du vaccin se trouvant dans le code de la santé publique serait adapté à des vaccins préventif et thérapeutique anticancer.

Il est possible que la définition évolue avec l'arrivée du vaccin anticancéreux direct et que la définition de l'ANSM se rapproche de la définition de l'OMS, en se limitant au mécanisme d'action : l'éducation du système immunitaire pour prévenir une pathologie.

Médicament de thérapie innovante⁸⁶

Les médicaments innovants sont décrits par le règlement européen sous trois catégories : médicaments de « thérapie génique », médicaments de « thérapie cellulaire », et les médicaments issus de « l'ingénierie tissulaire ».

Le vaccin anticancéreux curatif entrerait dans la catégorie des médicaments de thérapie innovante :

- Les vaccins à base de cellules dendritiques pourraient être classés dans la catégorie des médicaments de thérapie cellulaire, défini comme :

"Médicament qui contient ou se compose de :

- Cellules ou des tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles ou des cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions chez le receveur et le donneur ;
 - Possédant des propriétés permettant de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus, ou est utilisé chez une personne ou administré à une personne dans une telle perspective. »
- Pour les vaccins peptidiques anticancéreux, la catégorie correspondante serait celle de médicament de « thérapie génique » défini comme un médicament répondant aux caractéristiques suivantes :
 - « Contient un acide nucléique recombinant qui est administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique ;
 - Son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou au produit de l'expression génétique de cette séquence. »

Qu'en est-il si on arrive à démontrer la preuve de l'efficacité, dans une utilisation prophylaxique, d'un médicament de thérapie innovante ?

Un médicament ne peut pas appartenir à deux types de médicament à la fois. Il faudra donc définir, au préalable, dans quelle catégorie se retrouvera le médicament. L'une des solutions possibles si un traitement thérapeutique, initialement indiqué en traitement de dernière ligne, remontait les lignes thérapeutiques de traitement en ayant des extensions d'indication,

jusqu'à un éventuel usage préventif, serait de le commercialiser sous une autre marque où il serait référencé comme vaccin, c'est-à-dire une nouvelle catégorie. Cependant, cela nécessiterait une nouvelle demande de commercialisation incluant de nouvelles études cliniques.

- Communication/Marketing

La communication sur les vaccins prophylactiques peut se faire de deux manières. Soit directement par le laboratoire, soit indirectement par les autorités sanitaires à travers des campagnes de prévention.

Promotion directe : promotion du vaccin

La promotion directe peut se faire auprès des professionnels de santé répertoriés dans la « Bluebox » du dossier déposé auprès des autorités de santé lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Ceux-ci correspondent aux professionnels de santé qui peuvent prescrire le médicament.

Une promotion auprès du grand public, c'est-à-dire auprès de la population générale, peut se faire sous condition. Le vaccin doit être inscrit sur la liste des vaccins pour lesquels la publicité est autorisée à être faite auprès du grand public. Cette liste est publiée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du Haut conseil de la santé publique.⁸⁷

Cependant, cette liste est limitée aux vaccins pour lesquels la prévention de la maladie en question est un enjeu majeur de santé publique. Elle est donc très limitée et ne concernera probablement pas beaucoup de vaccins anticancéreux. Dans le cas où la communication au public est autorisée par le laboratoire, il faudra tenir compte d'éventuelles poursuites judiciaires par la concurrence, par exemple si le laboratoire utilise le médicament traitant la maladie en première ligne, pour concurrence déloyale. Comme ce cas ne s'est jamais produit, il n'est pas possible d'exclure cette hypothèse.

Promotion indirecte : promotion de la vaccination

La promotion indirecte peut être faite par l'Etat. Les maladies concernées sont répertoriées par arrêté du ministère chargé de la santé, après avis du HCSP. Elle peut aussi être faite par

le laboratoire à condition que son médicament ne soit pas le seul vaccin disponible pour la prévention de la maladie dont il fait la promotion. Selon l'analyse de la campagne de vaccination contre l'hépatite B et les avis des différents régulateurs interrogés, le respect de l'indication cible du vaccin revêt une grande importance. Il est important que la communication reste ciblée, ne s'élargisse pas et reste cohérente.

B. Préconisations

L'analyse approfondie de l'évaluation médico-administrative des vaccins anticancéreux a permis de mettre en avant de nombreux essais cliniques prometteurs dans ce domaine. Les problématiques de recherche et développement étant de mieux en mieux comprises, microenvironnement tumoral, stade de la maladie, néo antigène..., et les essais cliniques étant nombreux et avancés, il est fort possible qu'une telle innovation soit mise sur le marché dans un avenir relativement proche.

En ce qui concerne les vaccins préventifs, des recherches telles que celles menées sur le cancer colorectal non polyposique lié au syndrome de Lynch sont encourageantes. Ce cancer est un cancer héréditaire, touchant des personnes jeunes, de pronostic défavorable et non couvert de manière optimale par les thérapies actuelles. Ces thérapies sont de plus invasives et lourdes de complications : chirurgie, chimiothérapie. Le vaccin anticancéreux permettant sa prévention est actuellement en essai clinique de phase I/II et a déjà démontré une capacité à immuniser le patient contre le néoantigène utilisé.

Nous allons donc voir les perspectives de stratégie pour le lancement de ces futures innovations afin d'accéder au marché de la manière la plus optimale, d'un point de vue industriel et sociétal, en s'appuyant sur l'étude de cas de vaccins utilisés en prévention du cancer ayant déjà eu une AMM, l'étude de cas de médicaments innovants et l'avis des professionnels de l'industrie pharmaceutique.

1. En amont de l'AMM

Le succès d'un lancement de médicament innovant se situe en amont du lancement.

Les études de cas et les avis des laboratoires s'accordent sur l'importance et le caractère obligatoire de l'obtention d'une ASMR de niveau III (à minima) lors d'une demande de remboursement auprès de la CT.

Le vaccin anticancéreux sera indiqué pour des pathologies graves qui, pour la plupart, ont un pronostic défavorable. Le succès des essais cliniques dépendra de la capacité des molécules à prouver une amélioration significative de la survie globale ou de la qualité de vie, tout en ayant une tolérance acceptable, par rapport au médicament le plus pertinent du marché.

Idéalement, les données doivent être les plus robustes possibles avec une durée d'essais cliniques de phase III de plus de 2-3 ans pour avoir un certain recul sur les effets indésirables et l'efficacité du traitement. Les données réelles sont idéales. Il serait par exemple possible d'étudier la survenue de rechutes cancéreuses chez des patients ayant été testés (phase I, II, III, dans le cadre des accès compassionnel ou précoce et de traitement par AMM) avec un vaccin thérapeutique curatif pour évaluer la capacité du médicament à prévenir les cancers concernés. Cela fournirait des données réelles qui pourraient être utilisées pour soumettre une demande de commercialisation du médicament en tant que vaccin préventif contre le cancer.

Pour les vaccins préventifs qui n'auront pas de comparateur, un niveau d'immunisation proche de 100% est requis avec une bonne efficacité. L'évaluation de l'efficacité du vaccin, sur une maladie qui peut mettre vingt ans à se manifester, peut être évaluée en vie réelle via l'absence de rechute chez les patients ayant reçu le médicament (comme expliqué précédemment) ou sur des pathologies touchant des sujets jeunes ou maladie héréditaires. Dans le cas où le cancer est précédé de lésions précancéreuses ou d'autres marqueurs, le laboratoire peut utiliser l'efficacité de la réduction de ces marqueurs pour montrer l'effet indirect du vaccin anticancéreux comme l'a fait le vaccin HPV. Cela permettra d'espérer une ASMR de niveau III.

De plus, comme le montre l'analyse du cas Provenge®, un bénéfice clinique sans possibilité de le mesurer, biologiquement ou par imagerie médicale, est un frein à son utilisation par les médecins. En effet, dans l'incapacité d'évaluer l'efficacité du médicament, les médecins prennent le risque de laisser le patient sous traitement sans savoir s'il faut passer à un autre, car le traitement ne fonctionne plus, ou non, ce qui pourrait être préjudiciable pour le patient. Il est donc important de pouvoir trouver un marqueur efficace du suivi de l'efficacité du traitement : biomarqueur, diminution de la masse tumorale, etc.

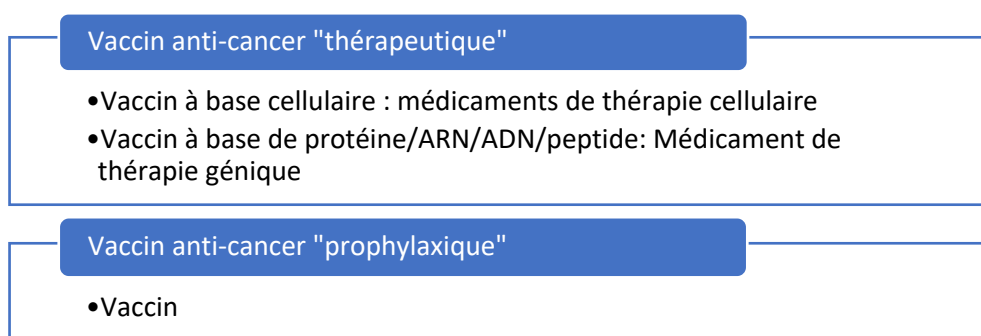
2. Demande d'autorisation de mise sur le marché

Lors d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, il est important de bien définir le médicament.

- Les vaccins préventifs contre le cancer ont tout intérêt à être commercialisés en tant que vaccins : ils correspondent à la définition et pourraient bénéficier d'une communication plus large qu'un médicament de thérapie innovante.

- Les vaccins thérapeutiques anticancéreux, bien qu'appelés ainsi dans les études/articles académiques, ne répondent pas à la définition d'un vaccin par les autorités de santé et seront sans doute considérés comme des médicaments de thérapie innovante.

Selon leur origine et leur but, ils pourront donc être sous-catégorisés comme tels :



3. Après autorisation de mise sur le marché

La première étape suivant l'autorisation de mise sur le marché par l'EMA sera la demande de remboursement. Celle-ci sera évaluée par la Commission de la Transparence. Si les essais cliniques ont respecté les recommandations de la section V.3, cette dernière devrait accorder, à minima, un AMSR de niveau III.

4. Négociations de prix

La négociation du prix avec le CEPS doit se faire de manière à permettre l'accès au médicament pour tout patient correspondant à l'indication de l'AMM (et plus précisément la stratégie dans la place thérapeutique de l'indication), tout en permettant au laboratoire d'être financièrement stable et de rembourser les investissements passés et à venir. Bien que remboursés par la sécurité sociale, leur prix doit pouvoir rentrer dans l'enveloppe de cette dernière et ce sera l'objectif du CEPS lors de la négociation. Pour cela, le recours à une évaluation médico-économique et une étude de l'impact budgétaire pour la sécurité sociale sont de bons outils de négociation. Cela permet de mettre en évidence les gains financiers réalisés par la collectivité sur le long terme, même si cela demande un effort financier sur le court terme.

De plus, l'utilisation de remises peut être avantageuse pour les deux parties.

- Si le médicament procure un bénéfice à tous les patients, la remise claping est la plus recommandable. Pour rappel, elle permet de fixer un prix aligné sur les prix internationaux ou élevés, d'assurer une rentabilité financière connue aux laboratoires, sous réserve qu'elle atteigne un certain niveau de vente, tout en limitant son coût pour l'assurance maladie. Elle consiste à fixer un prix, ainsi qu'un chiffre d'affaires, au-delà duquel les recettes seront reversées à l'assurance maladie. Concrètement, si le chiffre d'affaires d'un médicament a été fixé à X millions d'euros, les revenus des ventes après avoir atteint ces X millions d'euros seront reversés à 100 % sous forme de remise à l'assurance maladie. Cela permet de connaître, dès le départ, le revenu maximal qui sera apporté au laboratoire et les dépenses maximales qui seront nécessaires pour la collectivité.

- Si le médicament ne procure pas d'effet bénéfique pour tous les patients, a un coût de production élevé et s'utilise en « one shot », la remise de performance est recommandée. Elle permet de rassurer la collectivité en ne finançant des médicaments très chers que s'ils ont apporté les résultats escomptés. Pour le laboratoire, cela permet de pouvoir négocier un prix net plus élevé et de pouvoir aussi afficher un prix facial important.

La France étant l'un des principaux pays de référence pour la tarification, sinon le principal selon les entretiens, il est important pour l'aspect financier d'un laboratoire de pouvoir

afficher un prix facial élevé même s'il ne correspond pas au prix net. Ces deux remises sont donc intéressantes pour le laboratoire afin que le prix français n'entraîne pas une baisse du prix des autres médicaments européens, notamment le prix allemand.

Les remises semblent être un bon compromis entre la reconnaissance de la recherche dans l'innovation des laboratoires, le respect des charges de la sécurité sociale et l'éthique.

Grâce à une évaluation médico-économique viable, le prix négocié (net et facial) sera alors stable durant les 5 premières années de commercialisation.

Dans le cas où le nombre de doses nécessaires, la tolérance ou l'efficacité à long terme du médicament n'ont pu être déterminés lors des essais cliniques, l'article 16 du code de la convention-cadre entre le LEEM et le CEPS peut être appliqué. Celui-ci permet de définir un prix dans l'attente de nouvelles données et un prix futur basé sur les résultats des nouvelles données qui seront collectés.

C'est probablement ce qui se passera dans le cas des « vaccins anticancer » dont le mode d'action est « l'éducation » du système immunitaire, qui nécessiterait une ou plusieurs doses de rappel et dont les effets à long terme ne pourront que difficilement être évalués.

5. Commercialisation du médicament

Une fois qu'un médicament est sur le marché, la communication qui l'accompagne est importante.

Dans le cas d'un médicament de thérapie innovante, il sera nécessaire d'aider les médecins à comprendre le nouveau mécanisme d'action, la synergie avec une autre molécule (si nécessaire) et l'identification de la population cible. A cet effet, les moyens de communication usuels utilisés par les laboratoires peuvent être utilisés, tels que la création de documents, les visites médicales, les échanges entre professionnels de santé, etc. En cas d'existence d'un marqueur permettant d'évaluer l'efficacité du traitement, il pourrait être utile de mettre l'accent sur l'éducation à l'utilisation de ce marqueur afin d'évaluer l'efficacité du traitement et de savoir quand le patient subit un échappement thérapeutique (si c'est le cas). Cela permettra au médecin de pouvoir mieux gérer les stratégies thérapeutiques qui s'offrent à lui et de pouvoir évaluer l'efficacité du traitement sur ses patients.

Dans le cas d'un médicament vaccin, le même accompagnement des médecins concernant la connaissance du nouveau mécanisme d'action, la synergie avec une autre molécule, dans le cas échéant, et l'identification de la population cible seront nécessaires. De plus, il pourra être possible de communiquer sur les différentes manières de détecter les signes précoces de cancer héréditaire (mutation, analyse génétique, antécédents familiaux de cancer, antécédents personnels de cancer...) qui peuvent être évités par le vaccin.

Bien que jugée peu probable par les différents acteurs de l'industrie interrogés, la communication au grand public est potentiellement possible :

- La communication au grand public par l'État à travers une campagne de vaccination a été autorisée contre l'hépatite B. L'hépatite B chronique a une prévalence de 100 000 personnes en France, dont 20 % développeront une cirrhose (20 000 personnes), qui dans 2 % des cas conduira au cancer (400 personnes).⁸⁸
- De même, le cancer du col de l'utérus avait une fréquence de près de 3 000 cas par an, soit 7,1 femmes pour 100 000. Le vaccin contre le VPH peut prévenir 70 % des cas, et ainsi protéger 2100 personnes du cancer.

En comparaison, le cancer colorectal, qui touche plus de 47 000 nouveaux cas par an⁸⁹, est dans 3 à 5 % des cas au syndrome de Lynch.⁹⁰ Ce dernier est donc responsable de 1300 à 2167 cas par an de cancer colorectal. Cette prévalence est très supérieure à la fréquence des cancers du foie dus à l'hépatite B et s'apparente au nombre de cas de cancer du col de l'utérus évitables par le vaccin HPV au moment où il a été autorisé à la communication au public sous la forme d'une campagne de vaccination. Il ne serait donc pas impossible qu'une communication pour un vaccin préventif dans le cadre du syndrome de Lynch soit demandée et autorisée.

De plus, il a été précisé, lors d'une réunion de la commission de transparence de la HAS, en discutant d'une extension d'indication du vaccin anti-HPV chez les garçons « Ce n'est pas parce que la vaccination sera réservée à une sous-population qu'il ne faut pas la promouvoir. C'est un contre argument ». ⁷⁶

Il est donc concevable, bien que le caractère de transmission ne puisse être considéré dans le cas des cancers héréditaires, qu'au vu de la forte prévalence des cancers évitables, une campagne de communication, ou une communication grand public soit autorisée.

Pour cela, au vu des analyses de cas, quelques éléments sont nécessaires :

- Respect des mentions légales obligatoires

- Respect de la population cible indiquée dans l'indication du dossier de remboursement : pour cela il peut être pertinent de limiter la campagne, en cas de cancer héréditaire, aux cabinets médicaux des spécialités concernées ou aux centres de dépistage. Les patients pouvant avoir un cancer héréditaire et qui sont suivis doivent pouvoir être dépistés régulièrement. Dans le cas d'un vaccin préventif contre un cancer non héréditaire, la cible de la promotion doit être clairement identifiée et non élargie sans une étude concrète à long terme.

- Pharmacovigilance importante, via des plans de gestion du risque, des surveillances renforcées ou encore des mesures additionnelles de réduction du risque, avec une communication aux médecins adéquate : le but étant de pouvoir identifier le plus efficacement et rapidement de potentiels effets indésirables afin de pouvoir agir si besoin et ne pas remettre en cause la confiance de la population générale dans les instances de santé.

- Les verbatim concernant d'éventuels effets indésirables non prouvés doivent être soigneusement étudiés pour éviter les malentendus et les extrapolations.

- Communiquer avec les médecins sur les possibles attentes des patients. L'éducation du public ne garantit pas que le médecin en parlera spontanément lors d'un entretien. Il est donc important que cela émane du professionnel de santé en qui le patient a confiance.

- La cohésion, la bonne communication et la collaboration entre la collectivité, le laboratoire et les associations de patients semblent indispensables.

La rédaction de cette thèse, bien que basée sur des études de cas bien documentées et des entretiens avec des professionnels de l'industrie de qualité, manque de puissance (nombres d'entretiens limités quantitativement, ...). Il serait intéressant d'avoir l'avis d'un plus grand

nombre de responsables de laboratoire, de professionnels de santé, d'associations de patients et, de manière plus générale, de la population (future potentiel patient). L'apport d'une telle innovation sur le marché doit être un bénéfice pour toutes les parties mais en particulier pour la santé publique. Pour maximiser son succès le point de vue de tous les acteurs semble intéressant à connaître, à analyser pour trouver les points à améliorer dans la communication, les attentes d'efficacités.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) *Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers*. e-cancer. 2023 <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales> (accessed 2023-06-08).
- (2) *Delivering Innovation: 2020 Oncology Market Outlook | McKinsey*; McKinsey, 2020. <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/delivering-innovation-2020-oncology-market-outlook> (accessed 2023-06-08).
- (3) *World Preview 2020, Outlook to 2026*; 13; Evaluate, 2021. https://fondazionecerm.it/wp-content/uploads/2020/07/EvaluatePharma-World-Preview-2020_0.pdf (accessed 2023-06-09).
- (4) Lentschner, K. *Cancer: la course entre Big Pharma s'intensifie*. <https://www.lefigaro.fr/societes/cancer-la-course-entre-big-pharma-s-intensifie-20200528> (accessed 2023-06-08).
- (5) Tubiana, M. Généralités sur la cancérogenèse. *Elsevier* 2008, 331 (2), 114–125. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2007.03.003>.
- (6) Basu, P.; Banerjee, D.; Singh, P.; Bhattacharya, C.; Biswas, J. Efficacy and Safety of Human Papillomavirus Vaccine for Primary Prevention of Cervical Cancer: A Review of Evidence from Phase III Trials and National Programs. *South Asian J Cancer* 2013, 2 (4), 187–192. <https://doi.org/10.4103/2278-330X.119877>.
- (7) Nauch, P. *Campagne de Vaccination de Masse Contre l'hépatite B, à La Responsabilité de l'Etat En La Matière, à La Prise En Charge et à l'indemnisation Des Victimes.*; Commission d'enquête; 3043; Assemblée nationale, 2021. <https://www.assemblee-nationale.fr/rap-reso/r3043.asp> (accessed 2023-06-08).
- (8) Fondation pour la Recherche Médicale. *Tout savoir sur l'hépatite B*. <https://www.frm.org/recherches-maladies-infectieuses/hepatite-b/focus-hepatiteb> (accessed 2023-06-08).
- (9) Papillomavirus.fr. *Les cancers dus aux papillomavirus*. <https://papillomavirus.fr/sinformer/cancers> (accessed 2023-06-08).
- (10) Saint, F. Immunothérapie par Bacille de Calmette-Guérin : quel protocole ? *Progrès en Urologie* 2008, 18, S99–S104. [https://doi.org/10.1016/S1166-7087\(08\)72485-0](https://doi.org/10.1016/S1166-7087(08)72485-0).
- (11) Saint, F.; Patard, J.-J. Mécanismes d'action du BCG : vers une approche thérapeutique individualisée (ATI)? *Progrès en Urologie* 2000.
- (12) *Provence*. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/provence> (accessed 2023-06-08).

- (13) Christofi, T.; Baritaki, S. Current Perspectives in Cancer Immunotherapy. *Cancers* 2019, *11* (10), 1472. <https://doi.org/10.3390/cancers11101472>.
- (14) Finn, O. J. Cancer Vaccines: Between the Idea and the Reality. *Nat Rev Immunol* 2003, *3* (8), 630–641. <https://doi.org/10.1038/nri1150>.
- (15) Sénat. *Interdiction de l'utilisation des vaccins contre le papillomavirus*. <https://www.senat.fr/questions/base/2012/qSEQ120901856.html> (accessed 2023-06-08).
- (16) Liau, L. M.; Ashkan, K. Association of Autologous Tumor Lysate-Loaded Dendritic Cell Vaccination With Extension of Survival Among Patients With Newly Diagnosed and Recurrent Glioblastoma: A Phase 3 Prospective Externally Controlled Cohort Trial. *JAMA Oncol* 2023, *9* (1), 112–121. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5370>.
- (17) Baldin, A. V.; Savvateeva, L. V. Dendritic Cells in Anticancer Vaccination: Rationale for Ex Vivo Loading or In Vivo Targeting. *Cancers (Basel)* 2020, *12* (3), 590. <https://doi.org/10.3390/cancers12030590>.
- (18) Crews, D. W.; Dombroski, J. A. Prophylactic Cancer Vaccines Engineered to Elicit Specific Adaptive Immune Response. *Frontiers in Oncology* 2021, *11*.
- (19) Vuagnat, P.; Champiat, S. Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux. 2018.
- (20) Lindskog, M.; Laurell, A. A Randomized Phase II Study with Ilixadencel, a Cell-Based Immune Primer, plus Sunitinib versus Sunitinib Alone in Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma. *JCO* 2020, *38* (5_suppl), 11–11. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.5_suppl.11.
- (21) Roy, S.; Sethi, T. K. Breakthrough Concepts in Immune-Oncology: Cancer Vaccines at the Bedside. *Journal of Leukocyte Biology* 2020, *108* (4), 1455–1489. <https://doi.org/10.1002/JLB.5BT0420-585RR>.
- (22) Tran, T.; Blanc, C.; Granier, C.; Saldmann, A.; Tanchot, C.; Tartour, E. Therapeutic Cancer Vaccine: Building the Future from Lessons of the Past. *Semin Immunopathol* 2019, *41* (1), 69–85. <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0691-z>.
- (23) Olsen, H. E.; Lynn, G. M. Therapeutic Cancer Vaccines for Pediatric Malignancies: Advances, Challenges, and Emerging Technologies. *Neurooncol Adv* 2021, *3* (1). <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdab027>.
- (24) Chudasama, R.; Phung, Q. Vaccines in Gastrointestinal Malignancies: From Prevention to Treatment. *Vaccines (Basel)* 2021, *9* (6), 647. <https://doi.org/10.3390/vaccines9060647>.
- (25) Pan, R.-Y.; Chung, W.-H. Recent Development and Clinical Application of Cancer Vaccine: Targeting Neoantigens. *Journal of Immunology*, 2018, 4325874. <https://doi.org/10.1155/2018/4325874>.

- (26) Dafni, U.; Martín-Lluesma, S. Efficacy of Cancer Vaccines in Selected Gynaecological Breast and Ovarian Cancers: A 20-Year Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Cancer* 2021, *142*, 63–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.10.014>.
- (27) J. Scanlan, M.; Gout, I. Humoral Immunity to Human Breast Cancer: Antigen Definition and Quantitative Analysis of mRNA Expression. *Cancer Immunity* 2001, *1*, 4.
- (28) Radboud University Medical Center. *Dendritic Cell Vaccination in Patients With Lynch Syndrome or Colorectal Cancer With MSI*. Good Clinical Practice Network. <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT01885702> (accessed 2023-06-08).
- (29) Radboud University Medical Center. *Dendritic Cell Vaccination in Patients With Lynch Syndrome or Colorectal Cancer With MSI*; Clinical trial registration results/NCT01885702; clinicaltrials.gov, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01885702> (accessed 2023-06-06).
- (30) Westdorp, H.; Gorris, M. A. J. Preventive Dendritic Cell Vaccination in Healthy Lynch Syndrome Mutation Carriers. *Annals of Oncology* 2016, *27*. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw378.10>.
- (31) Jahanafrooz, Z.; Baradaran, B. Comparison of DNA and mRNA Vaccines against Cancer. *Drug Discovery Today* 2020, *25* (3), 552–560. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.12.003>.
- (32) Phua, L. K. L.; Staats, H. F. Intranasal mRNA Nanoparticle Vaccination Induces Prophylactic and Therapeutic Anti-Tumor Immunity. *Sci Rep* 2014, *4*.
- (33) Wei, L.; Zhao, Y. Redox-Responsive Polycondensate Neopeptide for Enhanced Personalized Cancer Vaccine. *ACS Central Science*. 2020. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscentsci.9b01174> (accessed 2023-06-08).
- (34) has-sante.fr. *Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR)*. https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr (accessed 2023-06-08).
- (35) has-sante.fr. *L'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie déclenchant l'évaluation médico-économique des produits revendiquant une ASMR ou une ASA de niveaux I, II ou III.*; 2013.0111/DC/SEESP; Haute Autorité de Santé, 2013. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-09/c_2013_0111_definition_impact_significatif.pdf.
- (36) has-sante.fr. *Analyse d'impact budgétaire : la HAS enrichit l'évaluation médico-économique des produits de santé*. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2747893/fr/analyse-d-impact-budgetaire-la-has-enrichit-l-evaluation-medico-economique-des-produits-de-sante (accessed 2023-06-08).
- (37) HAS. *Évaluation des médicaments en vue de leur remboursement* ; Haute Autorité de Santé, 2017.

- (38) HAS. Le parcours du médicaments en France. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/le_parcours_du_medicaments_en_france.pdf (accessed 2023-06-08).
- (39) HAS. Kaftrio Commission de la transparence. Haute autorité de santé, 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/kaftrio_kalydeco_18112020_transcription_ct18812.pdf (accessed 2023-06-08).
- (40) LEEM. Table ronde : Quelles perspectives en matière de financement des médicaments et l'innovation de rupture ? Les entreprises du médicament. 2015
- (41) HAS. *Ervebo Commission de la transparence*; Haute Autorité de Santé, 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/ervebo_05022020_transcription_ct18117.pdf (accessed 2023-06-08).
- (42) HAS. *Doctrine de la commission de la transparence* ; Haute Autorité de Santé, 2023. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/doctrine_ct.pdf.
- (43) Pajares y Sanchez, C.; Saout, C. *Prix et accès aux traitements médicamenteux innovants*; Conseil économique, social et environnemental, 2017. https://www.lecese.fr/sites/default/files/pdf/Avis/2017/2017_04_acces_medicaments_innovants.pdf (accessed 2023-06-07).
- (44) Sénat. Pilotage de la dépense de santé : redonner du sens à l'Ondam; 40; Sénat, 2019. <https://www.senat.fr/rap/r19-040/r19-040.html> (accessed 2023-06-08).
- (45) LEEM. *Accord-Cadre 2021 Entre Le CEPS et Le LEEM*; Les entreprises du médicament et Comité économique des produits de santé, 2021. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_21-24_signe.pdf (accessed 2023-06-08).
- (46) CEPS. *Rapport d'activité 2021*; Comité économique des produits de santé, 2022. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra_ceps_2021_versionprovisoire_dec22.pdf (accessed 2023-06-06).
- (47) *Saisine Du Conseil Constitutionnel En Date Du 9 Décembre 2016 Présentée Par Au Moins Soixante Sénateurs, En Application de l'article 61, Alinéa 2, de La Constitution, et Visée Dans La Décision N° 2016-742 DC*; 2016. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033680853?isAdvancedResult=true&page=2&pageSize=10&query=%7B%28%40ALL%5Bt%22prix+drugs+volume+turnover%27%20%22%5D%29%7D&tab_selection=all&typePaging=DEFAULT (accessed 2023-06-08).
- (48) LEEM. Accès au marché. Leem, 2023. <https://www.leem.org/acces-au-marche> (accessed 2023-06-08).
- (49) CEPS. Rapport d'activité 2019; CEPS, 2020. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2019_20201001.pdf.

- (50) EMA. EPAR - Provenge; European Medicines Agency, 2013. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/provenge-epar-summary-public_en.pdf (accessed 2023-06-08).
- (51) Chautard, D.; Dalifard, I. *Phosphatase acide prostatique*. EM-Consulte, 2007. <https://www.em-consulte.com/article/61123/phosphatase-acide-prostatique> (accessed 2023-06-08).
- (52) Xu, H.; Wang, F. Prostatic Acid Phosphatase (PAP) Predicts Prostate Cancer Progress in a Population-Based Study: The Renewal of PAP? *Disease Markers* 2019, 2019, 10. <https://doi.org/10.1155/2019/7090545>.
- (53) L'usine nouvelle. *Valeant cède Dendreon à Sanpower pour 820 M\$*. L'Usine nouvelle, 2017. <https://www.usinenouvelle.com/article/valeant-cede-dendreon-a-sanpower-pour-820-m.N1472462> (accessed 2023-06-08).
- (54) Stocks, S. O. *Dendreon Revisited: What Management Is Saying About Provenge (NASDAQ:DNDN) | Seeking Alpha*. <https://seekingalpha.com/article/297308-dendreon-revisited-what-management-is-saying-about-provenge>, <https://seekingalpha.com/article/297308-dendreon-revisited-what-management-is-saying-about-provenge> (accessed 2023-06-08).
- (55) Herper, M. *Dendreon's Scientific Breakthrough Fails To Sell*. Forbes, 2011. <https://www.forbes.com/sites/matthewherper/2011/08/04/dendreons-scientific-breakthrough-fails-to-sell/> (accessed 2023-06-08).
- (56) Fierce Biotech. *Dendreon: Provenge to cost \$93K for full course of treatment*. Fierce Biotech, 2010. <https://www.fiercebiotech.com/biotech/dendreon-provenge-to-cost-93k-for-full-course-of-treatment> (accessed 2023-06-08).
- (57) Baghdadi, R. *Dendreon vs CMS: Why the Provenge Coverage Controversy Is Bigger Than Just One Product*. Oncology, 2010. <https://www.cancernetwork.com/view/dendreon-vs-cms-why-provenge-coverage-controversy-bigger-just-one-product> (accessed 2023-06-08).
- (58) Jarosławski, S.; Toumi, M. Sipuleucel-T (Provenge®)—Autopsy of an Innovative Paradigm Change in Cancer Treatment: Why a Single-Product Biotech Company Failed to Capitalize on Its Breakthrough Invention. *BioDrugs* 2015, 29 (5), 301–307. <https://doi.org/10.1007/s40259-015-0140-7>.
- (59) *A Registry of Sipuleucel-T Therapy in Men With Advanced Prostate Cancer - Study Results*. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01306890> (accessed 2023-06-08).
- (60) Téhard, B.; Detournay, B. Value of a QALY for France: A New Approach to Propose Acceptable Reference Values. *Value in Health* 2020, 23 (8), 985–993. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.04.001>.

- (61) Ouzaid, I.; Ravery, V. Sipuleucel-T : un vaccin contre le cancer de la prostate : « mode d'emploi » pour les urologues. *Progrès en Urologie* 2011, 21 (9), 595–598. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2011.06.002>.
- (62) lefigaro.fr. *Faillite du fabricant de l'anti-cancéreux Provence*. lefigaro.fr. <https://www.lefigaro.fr/flash-eco/2014/11/10/97002-20141110FILWWW00410-faillite-du-fabricant-de-l-anti-cancereux-provence.php> (accessed 2023-06-08).
- (63) HAS. *COMMISSION DE LA TRANSPARENCE - BCG MEDAC*; Haute Autorité de Santé, 2015. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14479_BCG-MEDAC_QD_INS_Avis2_CT14479.pdf (accessed 2023-06-08).
- (64) Sante publique France. *Prévalence des hépatites B*. Sante publique France, 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d/prevalence-de-l-hepatite-b> (accessed 2023-06-08).
- (65) Fischer, A. *Rapport à la vaccination* ; Comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination. 2016.
- (66) *Santé Volée : Presse Médicale*. wassil. <http://wassil.free.fr/pressemedicale.html> (accessed 2023-06-08).
- (67) Revahb. *Accident des vaccins contre l'hépatite B dans la littérature médicale*. Revahb. <https://www.revahb.fr/4-3-6-Liste-accidents-vaccin-HB.php> (accessed 2023-06-08).
- (68) Ekambi kotto, T. W. Motivations du refus et de l'acceptation de la vaccination contre le virus de l'hépatite B des nourrissons par leurs parents. Analyse en zone rurale (Aveyron) et en zone urbaine (Haute-Garonne) entre avril 2015 et septembre 2015. Toulouse, France. Université paul sabatier; 2017.
- (69) Ascherio, A.; M. Zhang, S. Hepatitis B Vaccination and the Risk of Multiple Sclerosis. *NEJM* **2021**.
- (70) HCSP. *Vaccination Contre l'hépatite B : Problématique Des Non-Répondeurs*; Haut Conseil de la santé publique, 2014. https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20141107_hepBnonrepondeurs.pdf.
- (71) Benkimoun, P. Vaccination contre l'hépatite B : succès pour la santé publique dans le monde, controverse en France. *Hérodote* **2011**, 143 (4), 120–136. <https://doi.org/10.3917/her.143.0120>.
- (72) Koeck, J.-L. *Vaccination contre l'hépatite B : retour sur la polémique*. Mes vaccins.net. 2014. <http://www.mesvaccins.net/web/news/5096-vaccination-contre-l-hepatite-b-retour-sur-la-polemique> (accessed 2023-06-08).
- (73) Shemelova, E. *Facteurs Influençant La Prise de Décision Sur La Vaccination Contre Le HPV*. Université grenoble alpes, 2017.

- (74) Vignier, N.; Jestin, C. Perceptions de l'hépatite B et de Sa Prévention. Premiers Résultats d'une Étude Qualitative. *Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes)*, 2019.
- (75) Dupor, N. *Données Épidémiologiques Sur Le Cancer Du Col de l'utérus*; Institut de veille sanitaire, 2008.
- (76) HAS. Gardasil - *commission de la transparence*; Haute Autorité de Santé, 2007. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-4029_gardasil.pdf (accessed 2023-06-08).
- (77) HAS. Zynteglo - *Résumé des Caractéristiques du produit* ; Haute Autorité de Santé, 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zynteglo-epar-product-information_fr.pdf (accessed 2023-06-06).
- (78) HAS. Zynteglo - *commission de la transparence* ; Haute Autorité de Santé, 2015. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18061_ZYNTEGLO_PIC_INS_AvisDef_CT18061_EPI659.pdf (accessed 2023-06-09).
- (79) SOS Globi. *Bluebird bio annonce la cessation de ses activités en Europe*. SOS GLOBI. <https://sosglobi.fr/actualites/bluebird-bio-annonce-la-cessation-de-ses-activites-en-europe/> (accessed 2023-06-08).
- (80) Pagliarulo, N. *Bluebird to withdraw gene therapy from Germany after dispute over price*. BioPharma Dive. <https://www.biopharmadive.com/news/bluebird-withdraw-zynteglo-germany-price/598689/> (accessed 2023-06-08).
- (81) Magon de La Giclais, S. Paiement à la performance : financement et accès au marché des médicaments innovants en France et dans le monde, étude de cas des CAR-T cells, Université de Bordeaux, 2020.
- (82) HAS. Yescarta - *commission de la transparence*. Haute Autorité de Santé, 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/yescarta_pic_ins_avis3_ct17214.pdf (accessed 2023-06-09).
- (83) Forest, J. L'accès au marché des médicaments en France au travers des contrats de paiement à la performance : solution crédible et extrapolable ? Université de Grenoble, 2020.
- (84) ANSM. *Nos missions - Les vaccins*. ANSM. <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-vaccins/p/les-vaccins-2> (accessed 2023-06-08).
- (85) OMS. *Vaccines*. Organisation mondiale de la santé, 2023. <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/vaccines-and-immunization> (accessed 2023-06-08).
- (86) ANSM. *Nos missions - Les produits biologiques*. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre->

perimetre/les-produits-biologiques/p/les-produits-biologiques-1 (accessed 2023-06-08).

- (87) HCSP. *Vaccins et campagnes publicitaires des firmes pharmaceutiques auprès du grand public*; Haut Conseil de la Santé Publique, 2012. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=274> (accessed 2023-06-08).
- (88) Guerrier, T. *Table ronde : Quelles perspectives en matière de financement des médicaments et l'innovation de rupture ?* Les entreprises du médicament, 2015. [https://www.leem.org/sites/default/files/730292_Prix_Medicament_29012015_VersionConsolid%C3%A9e%20\(2\)_24032015%20\(2\).pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/730292_Prix_Medicament_29012015_VersionConsolid%C3%A9e%20(2)_24032015%20(2).pdf) (accessed 2023-06-08).
- (89) e-cancer. *Le cancer colorectal - Les cancers les plus fréquents*. Institut national du cancer, 2023. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-colorectal> (accessed 2023-09-22).
- (90) Yilmaz, A.; Mirili, C.; Bilici, M.; Tekin, S. B. Colorectal Cancer in Lynch Syndrome Associated with PMS2 and MSH6 Mutations. *Int J Colorectal Dis* 2020, 35 (2), 351–353. <https://doi.org/10.1007/s00384-019-03454-4>.

RESUME

La recherche dans le domaine de l'oncologie est devenue une priorité lors de ces dernières années. La mise sur le marché de thérapie anticancer est d'une grande importance au vu du nombre de besoins médicaux non couverts dans cette aire thérapeutique. Des traitements aux mécanismes d'actions de plus en plus innovant font leurs preuves dans les essais cliniques et intéressent fortement les chercheurs et les laboratoires. Les vaccins anticancers, préventifs et thérapeutiques, en font partie. Les premiers vaccins anticancers mis sur le marché n'ont cependant pas eu le succès prévu lors de leur commercialisation malgré, pour certains, des données d'efficacité importante et une bonne tolérance comme cela a été le cas pour le vaccin contre l'hépatite B ou le papillomavirus. Nous allons donc nous intéresser aux problématiques rencontrées par les premiers vaccins anticancers, et les dernières innovations thérapeutiques s'y rapprochant, mis sur le marché afin de pouvoir proposer des perspectives d'actions.

Cancer vaccines: What strategies are needed to optimize time-to-market?

Oncology research has become a priority in recent years. Bringing anti-cancer therapies to market is of the utmost importance, considering the number of unmet medical needs in this therapeutic area. Treatments with increasingly innovative mechanisms of action are proving their effectiveness in clinical trials, and are of great interest to researchers and laboratories alike. Preventive and therapeutic cancer vaccines are among them. However, the first anti-cancer vaccines to hit the market were not as successful as expected, despite the fact that some of them, such as the hepatitis B and HPV vaccines, were highly effective and well tolerated. We're therefore going to look at the problems encountered by the first anti-cancer vaccines, and the latest therapeutic innovations similar to them, to succeed to enter in the market, in order to be able to propose possible courses of action.

DISCIPLINE *administrative* : *Pharmacie*

MOTS-CLES :

Vaccins anticancer, oncologie, accès aux marchés, vaccins, immunothérapie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutique, Université toulouse III – Paul Sabatier
35, chemin des Maraîchers 31062 Toulouse

Directeur de thèse: Florence Taboulet