

2021-2022

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**ACCES AU MARCHÉ DES TRAITEMENTS
IMMUNO-ONCOLOGIQUES : QUELS
DEFIS ?**

--

**MARKET ACCESS OF IMMUNO-
ONCOLOGICAL TREATMENTS: WHAT
CHALLENGES?**

CARRON Domitille

Née le 25 Mars 1993 à Angers (49)

Sous la direction de M. Côme de SAUVEBEUF
et la co-direction de M. Denis SERAPHIN

Membres du jury

Olivier DUVAL | Président

Côme de SAUVEBEUF | Directeur

Denis SERAPHIN | Co-Directeur

Frédéric MOAL | Membre

Soutenue publiquement le :
11 Juillet 2022



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS



FACULTÉ DE SANTÉ

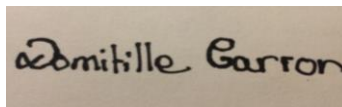
UNIVERSITÉ D'ANGERS

"La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation."

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Domitille CARRON
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **04 / 09 / 2021**

A rectangular box containing a handwritten signature in black ink. The signature is written in a cursive, slightly slanted script and reads "Domitille Carron".

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine Générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	Gynécologie-obstétrique	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILLET David	Chimie analytique	Pharmacie
GUITTON Christophe	Médecine intensive-réanimation	Médecine
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine

LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Médecine d'urgence	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENARA Aurélien	Chirurgie viscérale et digestive	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	Physiologie Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
GUELFF Jessica	Médecine Générale	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	Biotechnologie	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck	Radiopharmacie	Pharmacie
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAL Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Neurochirurgie	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MIOT Charline	Immunologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine

PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
POIROUX Laurent	Sciences infirmières	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	Pédopsychiatrie ; addictologie	Médecine
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine
PAST		
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
DILÉ Nathalie	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	Officine	Pharmacie
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	Economie-gestion	Médecine

REMERCIEMENTS

A monsieur Olivier DUVAL qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

A monsieur Côme de SAUVEBEUF, mon directeur de thèse qui m'a guidée tout au long de la rédaction de ce travail.

A monsieur Denis SERAPHIN, mon co-directeur de thèse, toujours très à l'écoute, qui m'a prodigué de précieux et nécessaires conseils et encouragements.

A monsieur Frédéric MOAL pour l'intérêt porté à mon travail et qui me fait l'honneur de rejoindre les membres de mon jury.

A madame Sabine MALLET et monsieur Jean-Jacques HELESBEUX qui m'ont aidée à préparer et organiser une année Erasmus à Graz.

A mes parents pour les valeurs qu'ils m'ont transmises et le soutien qu'ils m'ont apporté dans l'élaboration de mes projets.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	12
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	18
TABLE DES GRAPHIQUES	19
TABLE DES TABLEAUX	20
INTRODUCTION	21
CANCER ET IMMUNITÉ TUMORALE : GENERALITES	23
1. Une pathogénèse complexe et hétérogène.....	23
2. Immunité anti-tumorale : progression ou régression du cancer	26
2.1. Immunité innée	26
2.2. Immunité adaptative	28
2.3. Le processus d'immuno-editing (immuno-sélection)	30
L'IMMUNO-ONCOLOGIE : DEFINITION ET APPLICATIONS.....	31
1. Principes de l'immuno-oncologie	31
2. Applications de l'immunothérapie anti-cancéreuse.....	35
3. Réponse tumorale à l'immuno-oncologie	36
ASPECTS REGLEMENTAIRES DE L'IMMUNO-ONCOLOGIE ET SES DIFFICULTES	38
1. Définition réglementaire.....	38
2. Cadre réglementaire et ses difficultés pour l'accès au marché	43
2.1. Procédure d'autorisation de mise sur le marché	43
2.2. Difficultés pour le développement non-clinique et recommandations	49
2.3. Difficultés liées au développement clinique	51
2.4. Recommandation pour le développement clinique	54
ETAT DES LIEUX : TRAITEMENTS DISPONIBLES	67
1. Les différentes classes immuno-oncologiques et leurs limitations	67
1.1. Anticorps immunomodulateurs et non inhibiteurs des points de contrôle.....	68
1.2. Inhibiteurs des points de contrôle	75
1.3. Vaccins contre le cancer	82
1.4. Cytokines.....	91
1.5. Thérapie cellulaire adoptive	101
1.6. Immunothérapie combinatoire	109
ACCES AU REMBOURSEMENT ET FIXATION DES PRIX	122
1. L'accès au marché des traitements immuno-oncologiques : remboursement et fixation des prix en France, Allemagne et Angleterre.....	122
1.1. Procédure de remboursement	124
1.2. Principes de tarification des médicaments au niveau global	138
1.3. Les difficultés liées au remboursement et la fixation des prix pour l'immuno-oncologie	142
1.4. Optimiser la procédure de remboursement et de fixation des prix de l'immunothérapie anticancéreuse.....	151
2. Mise sur le marché et recommandations	168
2.1. Circuit de l'immuno-oncologie en France	168
2.2. Bilan de l'accès au marché des immunothérapies anti-cancéreuses	170
2.3. Enjeux post-AMM des immunothérapies anti-cancéreuses	171
2.4. Assurer le maintien sur le marché.....	173
CONCLUSION.....	175

GLOSSAIRE	180
BIBLIOGRAPHIE.....	189

Liste des abréviations

ADCC	Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps
ADNr	Acide désoxyribonucléique recombinant
AEOSI	Adverse events of special interest - Événements indésirables d'intérêt particulier
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence régionale de santé
ASCO	American society of clinical oncology - Société américaine d'oncologie clinique
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATMP	Advanced therapy medicinal products – Médicament de thérapie innovante
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
Bfarm	Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux
BOR	Best observed response – Meilleure réponse observée
CAHT	Chiffre d'affaires hors taxes
CAQES	Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins
CAR	Chimeric antigenic receptor – Récepteur antigénique chimérique
CAT	Committee for medicinal products for human use - Comité des thérapies innovantes
CDC	Cytolyse dépendante du complément
CDF	Cancer drugs fund - Fonds pour les médicaments anticancéreux
CEESP	Commission d'évaluation économique et de la santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CHMP	Comité des médicaments à usage humain
CIMT	Association for cancer immunotherapy - Association pour l'immunothérapie du cancer
CIC	Cancer immunotherapy consortium - Consortium d'immunothérapie du cancer

CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CONSORT	Consolidated standards of reporting trials - Normes consolidées de rapport d'essais
CPA	Cellule présentatrice de l'antigène
CPIM	Comité de prospective des innovations médicamenteuses
CPP	Comité de protection des personnes
CR	Complete response – Réponse complète
CRI	Cancer research institute - Institut de recherche sur le cancer
CT	Commission de transparence
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events - Critères de terminologie commune pour les événements indésirables
CTD	Common technical document - Document technique commun
CTFG	Clinical trials facilitation group - Groupe de facilitation des essais cliniques
CVCTWG	Cancer vaccine clinical trial working group - Groupe de travail sur les essais cliniques de vaccins contre le cancer
DIR	Durable immune response - Réponse immunitaire durable
DLT	Dose-limiting toxicity - Toxicité limitant la dose
DRG	Diagnosis related group – Groupe lié au diagnostic
EAMS	Early access to medicines scheme - Programme d'accès précoce aux médicaments
EORTC	European organisation for research and treatment of cancer - Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer
EMA	European medicines agency – Agence européenne des médicaments
EQ-5D	European quality of life 5 dimensions – 5 dimensions européennes de la qualité de vie
ERO	Espèces réactives de l'oxygène
ESMO	Europe's leading medical oncology society – Société européenne d'oncologie médicale
EUnetHTA	European network for health technology assessment - Réseau européen pour l'évaluation des technologies de la santé

FDA	Food and drug administration - Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux
FFIP	Fonds de financement de l'innovation pharmaceutique
FISH	Hybridation par fluorescence in situ
FKSI-DRS	Functional assessment of cancer therapy kidney cancer symptom index - disease related symptoms - Évaluation fonctionnelle de la thérapie anticancéreuse index des symptômes du cancer du rein - Symptômes liés à la maladie
G-BA	Federal joint committee - Comité fédéral conjoint
G-DRG	German diagnosis related groups - Groupes liés au diagnostic allemand
GHS	Groupes homogènes de séjour
GKV-SV	Fédération nationale des caisses d'assurance maladie
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor - Facteur stimulant les colonies de granulocytes-macrophages
HAS	Haute autorité de santé
HAG	Heads of Agencies group – Groupe des chefs d'agence
HIF-1α	Hypoxia inducible factor-1 α – Facteur 1 α inducible de l'hypoxie
HLA	Human leukocyte antigen – Antigènes des leucocytes humains
HPV	Human papillomavirus - Papillomavirus humain
HRLQoI	Health-related quality of life – Qualité de vie liée à la santé
HSV	Virus herpes simplex
HTA	Health technology assessment – Évaluation des technologies de la santé
ICD	International Classification of Diseases - Classification internationale des maladies
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio - Rapport coût-efficacité différentiel
IDO	Indolamine 2,3-dioxygénase
IFN-γ	Interféron gamma
Ig	Immunoglobulines
IHC	Immunohistochimie
IIR	Innate immune response - Réponse immunitaire initiale

ImRECIST	Immune-modified response evaluation criteria in solid tumors - Critères d'évaluation de la réponse immunitaire dans les tumeurs solides
IO	Immuno-oncologie
IQWiG	Institut pour la qualité et l'efficacité des soins de santé
IRC	Institut de recherche sur le cancer
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IrRC	Immune-related response criteria - Critère de réponse immunitaire
ITF	Innovation task force
JSC	Joint scientific consultation - Consultation scientifique conjointe
LEEM	Les entreprises du médicament
LFSS	Loi de financement de la sécurité sociale
LnEK	Institut pour le système de rémunération hospitalier
MDSC	Myeloid-derived suppressor cells - Cellules myéloïdes suppressives
MHRA	Medicines and healthcare products regulatory agency - Organisme des médicaments et des produits de santé
MTA	Multiple technology appraisal - Évaluation technologique multiple
M1, M2	Macrophage 1 et 2
NCI	National cancer institute - Institut national du cancer
NHS	National health service – Service national de santé
NICE	Institut national pour la santé et l'excellence clinique
NIR	No immune response - Pas de réponse immunitaire
NK	Natural killer – Tueuse naturelle
NKT	Natural killer T cell – cellule T tueuse naturelle
NUB	Nouvelle méthode d'examen et de traitement
OMEDIT	Observatoire des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONDAM	Objectif national de dépenses d'assurance maladie
OPS	Classification des opérations et des procédures
ORR	Overall response rate - Taux de réponse global
OS	Overall survival – Survie globale

PAP	Phosphatase acide prostatique
PAS	Patient Access scheme – Plan d'accès aux patient
PDCO	Paediatric Committee – Comité pédiatrique
PEG	Polyéthylène glycol
PFS	Progression-free survival – Survie sans progression
PD-L1	Programmed death-ligand 1 - Ligand de mort programmée 1
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PP	Pré-progression
PR	Partial response – Réponse partielle
PROs	Patient-reported outcomes – Résultats déclarés par le patient
PRIME	Priority medicines – Médicaments prioritaires
PRP	Post-response progression - Progression post-réponse
PSM	Partitioned survival model - Modèle de survie partitionné
PsP	Post-progression
QALY	Quality-adjusted life year - Année de vie pondérée par la qualité
QLQ-C30	Quality of life questionnaire 30 – Questionnaire 30 sur la qualité de vie
QLQ-H&N35	Cancer quality of life questionnaire head and neck module - Questionnaire sur la qualité de vie en oncologie module tête et cou
QLQ-LC13	Lung cancer-specific quality of life questionnaire 13 – Questionnaire 13 sur la qualité de vie spécifique au cancer du poumon
RBA	Risk-based approach – Approche basée sur le risque
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumours - Critères d'évaluation de la réponse tumorale
REMARK	Reporting recommendations for tumor marker - Recommandations de déclaration pour les marqueurs tumoraux
RP2D	Recommended phase II dose – Dose recommandée en phase II
SD	Stable disease – Maladie stable
SEESP	Service évaluation économique et de santé publique
SMR	Service médical rendu
SNIIR-AM	Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie
STA	Single technology appraisal - Évaluation technologique unique

STIC	Society for immunotherapy of cancer - Société d'immunothérapie du cancer
TAM	Tumeurs associées aux macrophages
TCR	T-cell receptor – Récepteur des cellules T
TEP	Tomographie par émissions de positons
Th1/Th2	T helper : lymphocyte T auxiliaire 1 et 2
TIL	Tumor-infiltrating lymphocytes - Lymphocytes infiltrant les tumeurs
TITECRM	Time-to-event continual reassessment method – Méthode de réévaluation continue au moment de l'évènement
TLD	Toxicité dose-limitante
TNF-α	Tumor necrosis factor- α – Facteur de nécrose tumorale
Treg	Regulatory T cell - Lymphocyte T régulateur
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie
VEGF	Vascular endothelial growth factor - Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

Table des illustrations

Figure 1: Processus physiopathologique du cancer (12)	24
Figure 2 : Cycle de l'immunité anti-cancéreuse (18).....	32
Figure 3 : Procédure d'AMM applicable à l'immuno-oncologie (41)	47
Figure 4 : Dimensions pouvant être prises en compte pour déterminer la valeur des médicaments (155).....	139
Figure 5 : Différentes modélisations potentiellement applicables à l'immuno-oncologie pour les évaluations coûts efficacité (177)	163

Table des graphiques

Graphique 1 : Comparaison des substance actives en développement clinique en immuno-oncologie en 2017 et en 2020 (69)	67
Graphique 2 : Répartition du type de thérapie cellulaire de mars 2019 à mars 2020 (115)	106
Graphique 3 : Analyse des différents types d'essais cliniques combinés PD-1/L1 en 2017 et septembre 2020 (115)	115
Graphique 4 : Cibles des essais combinés anti-PD-1/L1 en septembre 2020 (115) ..	116
Graphique 5 : Délais moyens d'accès au marché (159)	144
Graphique 6 : Dépenses mondiales en oncologie en 2010, 2015 et 2020 (exprimées en milliard USD) (166)	149
Graphique 7 : Évolution du nombre de patients pris en charge avec le traitement nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab de 2013 à 2016 (70)	169

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification de l'immunothérapie anti-cancéreuse (22).....	34
Tableau 2 : Application de l'immuno-oncologie suivant le type de tumeur (21)	36
Tableau 3 : Pathologie et traitement avec une cinétique de réponse non conventionnelle observée (21).....	37
Tableau 4 : Définitions des médicaments et produits biologiques.....	39
Tableau 5 : Normes de déclaration des essais en immuno-oncologie.....	57
Tableau 6 : Liste des anticorps monoclonaux non conjugués approuvés en oncologie par la FDA et l'EMA de 1995 au 21 décembre 2020 (14)(75)(76)(80)(81)(82)	71
Tableau 7 : Anticorps monoclonaux conjugués autorisés en oncologie par la FDA et l'EMA de 2000 au 21 décembre 2020 (80)(81)(82)	73
Tableau 8 : Inhibiteurs des points de contrôle avec leur cible thérapeutique, autorisés de 2011 à avril 2020 par la FDA et l'EMA (81)(82)(84)	78
Tableau 9 : Inhibiteurs des points de contrôle en cours de développement en 2019(85)	79
Tableau 10 : Vaccins préventifs des lésions précancéreuses et thérapeutiques anticancéreux autorisés de 1986 à 2020 (81)(82).....	85
Tableau 11 : Virus oncolytiques autorisés sur le marché par la FDA et l'EMA de 2015 à avril 2020 (68)(91)	88
Tableau 12 : Virus oncolytiques en cours d'essai clinique en avril 2020 (92).....	89
Tableau 13 : Cytokines immunostimulatrices autorisées sur le marché à partir de 1986 à avril 2020 par l'EMA et la FDA (68)(81)(82)(91)(102)	96
Tableau 14 : Essais cliniques impliquant des cytokines en thérapie combinatoire (94)	98
Tableau 15 : Thérapies cellulaires anti-cancéreuses autorisées sur le marché de 2017 à avril 2020 par l'EMA et la FDA (81)(82)(91).....	104
Tableau 16 : Études cliniques de différentes stratégies combinatoires pour améliorer l'immunothérapie anticancéreuse (120).....	116

INTRODUCTION

Le cancer est la deuxième cause de mortalité dans le monde et représente 10 millions de décès en 2020, soit 1 décès sur 6 (1). C'est aussi avec plus de 3,7 millions de cas et 1,9 millions de morts par an, la deuxième cause de morbidité et mortalité en Europe (2). Près de 382 000 nouveaux cas environ ont été recensés en France en 2019 : soit 177 400 cas chez la femme et 204 600 chez l'homme, avec le plus fréquemment retrouvé : le cancer du sein, suivi du cancer colorectal et cancer du poumon pour la femme ; cancer de la prostate, cancer du poumon et cancer colorectal pour l'homme (3). Quatre-vingt-dix pour cent des cas survenus dans le monde sont liés à des tumeurs solides (4). Le cancer se caractérise par une croissance cellulaire incontrôlée ainsi qu'une propagation pouvant envahir les tissus environnants et métastaser vers d'autres sites, à partir d'une cellule génétiquement modifiée. Parmi les facteurs de risque, on retrouve : des facteurs génétiques ou des agents externes d'ordre : physique (ex : rayonnement ultraviolet et ionisant, l'amiante), chimique (ex : chlorure de vinyle, bêta-naphtylamine, tabac, alcool, aflatoxine, arsenic), biologique (infections entraînées par des virus, bactéries ou parasites) (2).

La chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie par destruction des cellules tumorales ont longtemps été les seuls traitements anti-cancéreux, jusqu'au développement, il y a moins de dix ans de thérapies plus ciblées comme l'immunothérapie anti-cancéreuse ou traitements immuno-oncologiques. Ces thérapies présentent des perspectives prometteuses pour traiter de nombreux cancers en apportant une alternative pour la prise en charge de patients en situation d'impasse thérapeutique. L'immunothérapie révolutionne la prise en charge du cancer en stimulant les défenses de l'organisme contre les cellules cancéreuses et en rendant l'immunité du patient apte à réagir contre sa maladie (5).

L'immuno-oncologie a près d'un siècle et William Coley est considéré comme le père fondateur de l'immunothérapie anti-tumorale à la fin des années 1800. Il observe une régression tumorale particulièrement marquée chez un patient atteint d'un érysipèle grave et émet l'hypothèse de pouvoir traiter le cancer par stimulation du système immunitaire (6). Dans les années 70, oncologues et hématologues synthétisent

artificiellement des cytokines : l'interféron et l'interleukine seront largement utilisés pour le cancer du rein, les leucémies, les lymphomes, les myélomes ou les mélanomes. Puis dans les années 90, d'autres approches thérapeutiques se développent avec les anticorps monoclonaux, notamment pour le traitement du lymphome malin de type folliculaire résistant et du cancer du sein avancé. Enfin, l'année 2010, voit l'émergence d'une nouvelle génération de médicaments ciblant les points de contrôle de l'immunité (7)(8). Cette année constitue une étape déterminante pour ces thérapies, avec la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques : les molécules CTLA-4 et PD-1. Ces molécules découvertes par l'américain James P. Allison et le Japonais Tasuku Honjo freinent le système immunitaire. Cette découverte est récompensée par le prix Nobel de physiologie ou de médecine en 2018 (9).

Les premières autorisations de mises sur le marché (AMM) pour les inhibiteurs des points de contrôle sont accordées en 2011 aux États-Unis puis en 2013 en Europe pour le traitement du mélanome de stade IV puis pour le cancer du poumon non à petites cellules, le lymphome de Hodgkin, le cancer de la vessie, du rein, de la tête et du cou. De nombreux programmes cliniques sont en cours et portent sur l'usage de ces thérapies dans plus de trente indications de cancer (8).

Malgré tout l'intérêt que l'immunothérapie anti-cancéreuse représente et ses promesses thérapeutiques, celle-ci génère en revanche beaucoup d'interrogations et de nombreuses problématiques pour garantir leur accès au marché. Cette thèse s'attache à décrire ces différentes problématiques d'un point de vue réglementaire, clinique et économique en proposant des recommandations pour optimiser l'accès de ces thérapies ainsi que leur maintien sur le marché. Elle définit dans un premier temps les mécanismes d'action des immunothérapies, dresse un état des lieux des traitements disponibles sur le marché en abordant les difficultés rencontrées pour obtenir une AMM. Dans un deuxième temps aborde les exigences réglementaires liées au développement clinique et au niveau de preuve exigé pour la transparence et la fixation des prix, ainsi que les problématiques rencontrées pour assurer la pérennité des traitements sur le marché notamment dans un environnement d'association de médicaments en immuno-oncologie. Enfin elle propose des pistes de réflexion pour optimiser et pérenniser l'accès au soin de ces thérapies (5).

CANCER ET IMMUNITE TUMORALE : GENERALITES

1. Une pathogénèse complexe et hétérogène

Le cancer est une progression néoplasique incontrôlée ayant comme origine des mutations génétiques (ex : défaut de glycosylation, gain ou perte de chromosomes, translocation, méthylation de l'ADN) somatiques développées au cours de la durée de vie des cellules, avec une sélection de populations cellulaires toujours plus résistantes. Ces mutations surviennent sur des gènes spécifiques dits oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs reconnus pour favoriser ou inhiber la croissance cellulaire (10)(11).

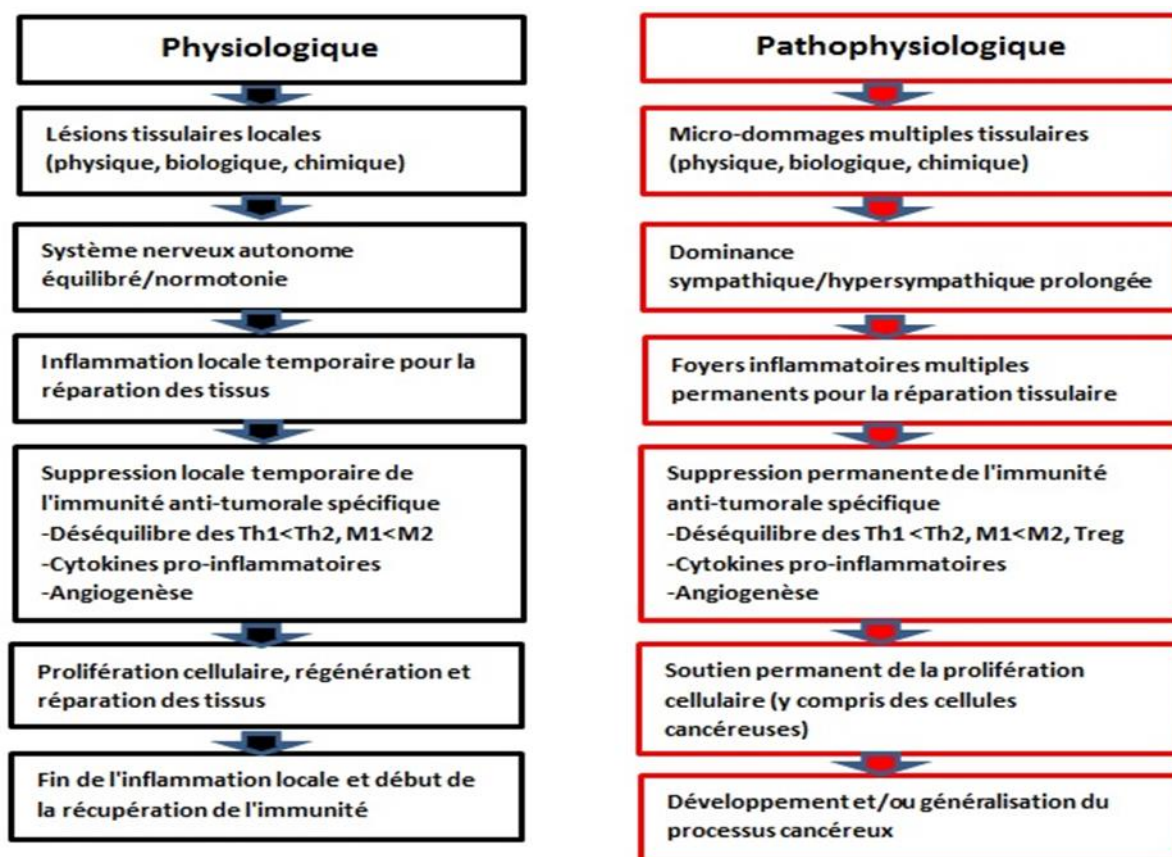
Les mutations survenues peuvent être héréditaires ou dues à des facteurs environnementaux d'ordre chimique (ex : benzopyrène, amiante), physique (rayonnement ultraviolet, rayonnement ionisant), biologique (virus, bactéries, champignons) (2)(11)(12)(13). Les mutations augmentent en fréquence et confèrent aux cellules un avantage prolifératif (13).

Le cancer est qualifié de primaire lorsqu'il est localisé à son site d'origine et de secondaire ou métastatique lorsqu'il migre vers d'autres localisations du corps (11).

Les mécanismes pathophysiologiques du cancer se caractérisent par de multiples microdommages tissulaires en raison de facteurs exogènes (chimiques, physiques et biologiques) accompagnés d'un déséquilibre du système nerveux autonome avec une prédominance du système nerveux sympathique/hypersympathique. Les cellules cancéreuses sont inflammatoires, elles perturbent ainsi le système immunitaire et entraînent une altération des effets ou de la fonction des cellules NK (« natural killer »), lymphocytes cytotoxiques, macrophages, des cellules T-régulatrices avec un déséquilibre des lymphocytes T auxiliaires : Th1/Th2. Les cellules tumorales se reproduisent de façon permanente par divisions cellulaires et par stimulation autocrine et paracrine. Leur développement s'accompagne de la libération de radicaux libres oxygénés et azotés (12).

L'ensemble de ces processus physiopathologiques sont décrits ci-dessous :

Figure 1: Processus physiopathologique du cancer (12)



Source: Bukhtoyarov, O. V. et al. (2015). Pathogenesis of Cancer: Cancer Reparative Trap. Journal of Cancer Therapy

Au fil de leur croissance, les cellules tumorales peuvent évoluer localement à partir de leur site d'origine, et rester bénignes mais peuvent aussi dans certains cas être malignes et migrer vers d'autres organes (11)(13). Les tumeurs secondaires atteignent d'autres sites par voie lymphatique ou par la circulation sanguine. Les tumeurs métastatiques sécrètent des enzymes telles que des métalloprotéinases matricielles qui dégradent les protéines de la matrice extracellulaire et utilisent la chimiotaxie pour migrer vers d'autres sites. Les cellules tumorales survivant lors de leur circulation peuvent s'attacher aux cellules endothéliales des vaisseaux sanguins ou veinules capillaires et ainsi migrer vers d'autres tissus, organes à distance. Ces tumeurs peuvent par la suite proliférer par des mécanismes induisant l'angiogenèse. L'évolution du cancer métastatique dépend de l'apport adéquat en nutriments et en oxygène et de la capacité à éliminer les déchets cellulaires par angiogenèse (11). La prolifération du cancer est aussi favorisée par un

environnement hypoxique induit par les tumeurs et par la protéine HIF-1 α ainsi que l'expression de facteurs de croissance antigénique, le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et la libération de cytokines, d'interleukines et autres facteurs de croissance (11)(12).

Le cancer, en plus d'avoir une pathogénèse complexe, présente une grande variabilité de formes tumorales difficilement classables. Le cancer, là où les tumeurs peuvent provenir de différents tissus comme l'épithélium, le mésenchyme, les glandes et selon leur origine, sont respectivement appelées carcinomes, sarcomes ou adénocarcinomes. Les tumeurs peuvent aussi survenir dans le système lymphatique et atteindre les organes lymphoïdes, ce sont les lymphomes. Elles peuvent affecter la production des plasmocytes pour le myélome ou la production d'érythrocytes et de leucocytes pour la leucémie. La pathogénèse du cancer varie grandement, selon le tissu ou l'organe affecté, le mécanisme moléculaire et génétique impliqué et les différents traitements disponibles pour les patients atteints de ce type de cancer (11). Le type de mutations et leurs nombres varient également considérablement en fonction du type de tumeur. D'une manière générale, les cancers infantiles comme le médulloblastome et lymphoblastique aiguë, leucémie et autres types de leucémies chez l'adulte comportent le plus faible nombre de mutations par génome, entre 10 et 1000. À l'opposé, d'autres cancers comme le cancer de la peau et du poumon ont le plus de mutations dépassant le plus souvent 100 000 mutations par génome (13). La pathophysiologie des cancers est aussi très variable d'un individu à un autre selon que l'on soit chez l'adulte ou l'enfant. Les cancers chez l'enfant progressent en moyenne plus vite et ont tendance à être plus agressifs par rapport aux cancers chez l'adulte.

Cette nature complexe ainsi que cette grande variabilité de pathogénèse cancéreuse présentent un réel défi pour le développement de nouvelles thérapies pour traiter la maladie. L'enjeu des thérapies actuelles est de cibler : l'évasion des facteurs suppresseurs de croissance, l'invasion et le développement de métastases qui permettent l'immortalité répliquative, induisant l'angiogenèse, la résistance à la mort cellulaire et le maintien de la prolifération cellulaire. Le système immunitaire joue un rôle clé dans l'oncogénèse et en comprendre ses mécanismes constitue un enjeu majeur pour la prise en charge du cancer (11).

2. Immunité anti-tumorale : progression ou régression du cancer

L'implication du système immunitaire dans le processus tumoral a fait l'objet de nombreuses études pré-cliniques et cliniques. Son rôle vise à protéger des agents pathogènes étrangers et des infections. Les réponses impliquées se divisent en deux classes : l'immunité humorale et l'immunité cellulaire médiée par les lymphocytes T et B ainsi que leurs produits. L'immunité humorale repose sur la libération d'anticorps pour neutraliser les agents pathogènes externes et toxines via les lymphocytes B, alors que l'immunité cellulaire éradique les agents infectieux intracellulaires après reconnaissance des antigènes, l'activation des cellules présentatrices de l'antigène et prolifération des lymphocytes T. L'immunité peut être qualifiée d'innée ou adaptative et joue un rôle prépondérant dans la réponse immunitaire anti-cancéreuse (14).

2.1. Immunité innée

Les cellules de l'immunité innée peuvent libérer des signaux essentiels à la stimulation des lymphocytes T et lymphocytes B (14). L'immunité innée est impliquée dans le processus inflammatoire médié par le développement tumoral. Les modifications génétiques, épigénétiques des cellules cancéreuses entraînent une modification dans la composition des protéines de surface cellulaire, avec pour conséquence l'expression de protéines tumorales reconnues comme antigènes par des compléments protéiques et prédisposant les cellules cancéreuses à une mort induite par le complément. L'expression réduite du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I, entraîne l'activation des cellules NK via les récepteurs NKG2D présents à leur surface qui se lient aux glycoprotéines de surfaces MICA/B pouvant être présentes sur les tumeurs. La mort cellulaire programmée (apoptose) par les cellules NK peut survenir de différentes manières : via le facteur $TNF-\alpha$ qui entraîne la libération de granules cytotoxiques tels que les perforines et granzymes. Ce mécanisme est aussi favorisé par la présence de récepteurs aux anticorps CD-16 des cellules NK et la libération de cytokines comme l'IFN- γ qui entraîne l'activation et la maturation des cellules présentatrices de l'antigène telles que des cellules dendritiques (11).

Les protéases comme les neutrophiles élastases sont aussi impliquées dans la pathogénèse du cancer en favorisant la croissance des cellules cancéreuses. D'autres protéases présentes dans les granules neutrophiles aident aux clivages des protéines de la matrice extracellulaire en permettant l'invasion du cancer et le développement de métastases. Les neutrophiles contiennent aussi des phagolysosomes qui contiennent des enzymes comme la NADPH oxydase qui génère les radicaux superoxydes et autres espèces réactives de l'oxygène (ERO). Ces derniers promeuvent le cancer par des modifications génétiques et des dommages sur l'ADN (11).

D'autres cellules sont impliquées à la fois dans l'immunité innée et adaptative à savoir les cellules NKT, les cellules dendritiques et les macrophages. Les macrophages et cellules dendritiques peuvent fonctionner comme des phagocytes dans la réponse immunitaire innée mais peuvent également fonctionner comme des cellules présentatrices de l'antigène. Les cellules tumorales produisent la lymphopoïétine stromale thymique qui favorise l'expression du ligand OX40 sur les cellules dendritiques et autres cellules présentatrices de l'antigène. Le ligand OX40 exprimé par les cellules T activées, agit comme signal de co-stimulation pour la signalisation des CD28 des cellules T, en contribuant ainsi à leur activation et leur différenciation dans les Th2 T. De plus, pour certains types de cellules tumorales, la présentation des antigènes par les cellules dendritiques et l'activation des lymphocytes T dépendent des cellules dendritiques. Les cellules NKT quant à elles, sécrètent l'IFN- γ qui active les cellules effectrices NK ou lymphocytes T CD8+ qui peuvent lyser les cellules tumorales via les perforines et granzymes. Les cellules NKT ont aussi cette propriété d'interagir avec les cellules dendritiques via le ligand CD40 qui entraînent la libération d'interleukine-12 (IL-12). CD40 est retrouvé sur plusieurs antigènes et agit comme un co-stimulateur lorsqu'il est lié à des ligands présents sur les mastocytes, macrophages, cellules NK, cellules B, cellules épithéliales, cellules endothéliales et cellules T activées. L'IL-12 active les lymphocytes T CD8+ et NK. Les cellules T expriment NKG2D qui interagit avec MICA/B présent sur les cellules tumorales et favorise la sécrétion de protéines, les perforines qui entraînent la lyse tumorale. L'autre mécanisme retrouvé freinant la progression du cancer par les cellules T, est la sécrétion d'IFN- γ , qui active les cellules effectrices, les lymphocytes T CD8+ et NK pour la lyse tumorale par reconnaissance des antigènes associés aux tumeurs via les récepteurs Fc CD16. Par ces mécanismes, l'IFN- γ favorise

l'expression du complément dépendant des anticorps. Il permet aussi la liaison des $\gamma\delta$ T récepteurs aux auto-antigènes tels que les protéines de choc thermique qui sont régulées à la hausse dans le microenvironnement du cancer (11).

L'immunité adaptative joue aussi un rôle clé dans la régulation de la pathogénèse du cancer et peut entraîner, selon les signaux environnementaux, l'éradication de la tumeur ou sa prolifération (11).

2.2. Immunité adaptative

L'immunité adaptative implique les fonctions effectrices des anticorps, des lymphocytes B, lymphocytes T CD8+, lymphocyte T CD4+ ainsi que les cellules présentatrices d'antigènes (11)(14). Les néo-antigènes formés lors de l'oncogénèse peuvent être pinocytosés par les cellules dendritiques ou phagocytés par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Les peptides issus des antigènes tumoraux exogènes sont présentés par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I alors que les peptides endogènes sont présentés par le CMH de classe II aux lymphocytes T CD4+ ou lymphocytes T CD8+. L'activation des lymphocytes T CD4+ mémoires entraîne la libération d'IL-2 qui stimule la prolifération des lymphocytes T. Les cytokines présentes dans le milieu tumoral permettent l'activation et la différenciation des lymphocytes CD4+. Les lymphocytes CD4+ activés ou lymphocytes T auxiliaires peuvent interagir avec les cellules B naïves et les activer, ce processus est thymo-dépendant. Cela implique deux types de signaux : l'implication du TCR-CMH de classe II avec l'antigène tumoral et un signal co-stimulateur le CD40 et son ligand nécessaire à l'activation et prolifération des lymphocytes B. Les cellules B peuvent aussi être activées par des mécanismes thymo-indépendant impliquant des antigènes avec une structure hautement répétitive et qui provoquent la libération d'anticorps pouvant se lier à l'antigène. Cette liaison entraîne une lyse des cellules tumorales par cytolysse dépendante du complément (CDC) ou par cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), ainsi que par liaison aux récepteurs Fc des cellules NK. L'activation des lymphocytes T CD8+ quant à elle se fera par interaction des récepteurs des lymphocytes T spécifiques de l'antigène avec le

CMH I et les antigènes tumoraux qui entraînent la lyse des cellules tumorales par les lymphocytes T CD8+.

La progression, régression du cancer est régulée par différents facteurs agissant comme des points de contrôle du système immunitaire. Des facteurs co-stimulateurs et inhibiteurs jouent un rôle clé lors de l'interaction du CMH II et de l'antigène. Les co-stimulateurs (récepteurs et ligands) nécessaires à l'activation et la prolifération des lymphocytes T naïfs sont : les ICOS, CD28, CD80 (aussi appelé B7.1)/CD86 (aussi appelé B7.2). Les ligands ICOS interagissent avec leurs récepteurs ICOS présents sur les lymphocytes T, tandis que le ligand CD28 sur les lymphocytes T interagit avec CD80 (B7.1) /CD86 (B7.2) sur les cellules présentatrices de l'antigène. L'absence de signal co-stimulateur entraîne une tolérance immunitaire aux cellules cancéreuses et la progression de la maladie. Parmi les signaux inhibiteurs induisant une tolérance immunitaire, on retrouve les CTLA4 présents sur les lymphocytes T qui peuvent se lier aux protéines CD80/CD86 des cellules présentatrices de l'antigène. Les CTLA4 inhibent la prolifération des lymphocytes T et entraînent une diminution de la régulation immunitaire. Le CTLA4 est exprimé à la surface des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques mais également au niveau des lymphocytes T CD4+ auxiliaires et des lymphocytes T régulateurs (Tregs) (11)(15). Les récepteurs PD-1 ou protéines programmées de mort cellulaire jouent aussi un rôle clé dans la régulation immunitaire. Ces récepteurs se lient aux ligands PD-L1 présents sur les cellules présentatrices des antigènes. Ce sont des médiateurs immunosuppresseurs. Les protéines PD-1 sont exprimées par les cellules NK, les monocytes, les cellules dendritiques, les lymphocytes B et les Tregs. Son ligand, la protéine PD-L1 peut être exprimée par différentes cellules cancéreuses et permet l'évasion tumorale. Pour échapper au système immunitaire, les cellules tumorales peuvent aussi sécréter des chimiokines comme les CCL22 qui ensuite recrutent les Tregs aux propriétés immunosuppressives en supprimant les fonctions effectrices des lymphocytes T.

Ces deux réponses immunitaires, immunité innée et adaptative, constituent la base de l'immuno-surveillance et de l'immuno-édition cancéreuse (11).

2.3. Le processus d'immuno-editing (immuno-sélection)

Le processus d'immuno-editing décrit un équilibre entre la latence du cancer et sa progression. Il se décompose en trois phases à savoir : une phase d'élimination avec l'activation d'une réponse immunitaire innée et adoptive, une phase d'équilibre où les cellules tumorales sporadiques peuvent survivre au système immunitaire et la phase d'évasion des cellules tumorales survivant dans un micro-environnement immunosuppresseur en altérant le génotype ou phénotype antigénique et par des mécanismes immuno-régulateurs (11)(14). L'immuno-edition décrit un rôle contradictoire du système immunitaire qui à la fois protège l'organisme contre le développement des cellules cancéreuses tout en favorisant leurs progressions (14).

La phase d'élimination est l'habileté innée et adaptative du système immunitaire à reconnaître les cellules cancéreuses et à les éliminer. Cette phase implique la lyse cellulaire tumorale via la libération de perforines cytotoxiques des cellules immunitaires NKT, NK, $\gamma\delta$ T et cellules T CD8+, CDC et ADCC (11).

Lors de la phase d'équilibre, les cellules de l'immunité régulent et contrôlent la croissance tumorale et le développement des métastases, c'est la phase la plus longue dans le processus d'immuno-editing. Cette phase de latence peut être rompue par les propriétés immuno-évasives des cellules tumorales en raison de leur grande variabilité. Cette phase d'évasion s'accompagne de la libération d'immunosuppresseurs qui causent la diminution ou une surexpression du CMH I à la surface des cellules tumorales en les protégeant des fonctions cytotoxiques des cellules cancéreuses. D'autres mécanismes d'évasion tumoral sont retrouvés tels que : la suppression de l'expression de l'antigène tumoral et l'induction anti-apoptotique (11). Ce concept d'immuno-edition est à l'origine de l'immuno-oncologie.

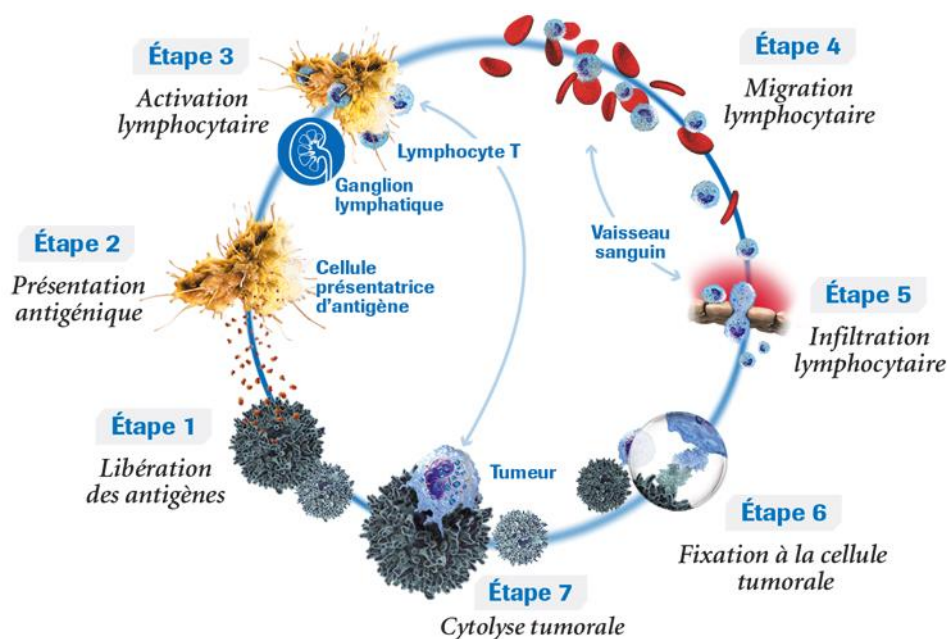
L'IMMUNO-ONCOLOGIE : DEFINITION ET APPLICATIONS

Depuis des décennies, chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie demeurent les traitements de référence pour la prise en charge du cancer. Malgré les avantages de ces thérapies pour l'éradication des tumeurs primaires, la récurrence du cancer reste un problème récurrent, se traduisant par une progression tumorale, avec le développement de cellules malignes résiduelles et ou de métastases. L'émergence de nouvelles thérapies comme l'immuno-oncologie est attrayante et cette dernière présente une alternative pour pallier au développement des tumeurs malignes (14).

1. Principes de l'immuno-oncologie

L'étude de l'immunité anti-tumorale ainsi que les connaissances acquises ont permis la mise en place de stratégies pour corriger les anomalies immunitaires liées à la maladie pour une réponse optimale (16). Le système immunitaire présente l'avantage d'agir avec précision et donc de pouvoir cibler exclusivement les cellules cancéreuses. Le système immunitaire a aussi la propriété de s'adapter de manière continue et dynamique, et de réévaluer ainsi le développement tumoral pour relancer une nouvelle attaque immunitaire. Enfin, le système immunitaire est doté d'une mémoire qui lui permet de reconnaître les cellules cancéreuses, de les cibler et de les éliminer en cas de récurrence (17). L'enjeu des nouvelles thérapies pour traiter le cancer est d'exploiter le système immunitaire du patient pour l'aider à combattre sa maladie. Ces immunothérapies anti-cancéreuses font à la fois appel à l'immunité adaptative et innée en ciblant le cycle de l'immunité tumorale (11).

Figure 2 : Cycle de l'immunité anti-cancéreuse (18)



Source: Roche. (2017). Système immunitaire et cancer. <https://www.roche.fr/fr/pharma/cancer/immunotherapie/systeme-immunitaire-cancer.html>

Le cycle de l'immunité anti-cancéreuse se décompose en sept phases décrites ci-dessous :

-Libération des antigènes : des néoantigènes sont libérés par les cellules mortes cancéreuses, puis capturés par les cellules dendritiques.

-Présentation antigénique : les cellules dendritiques présentent les antigènes liés au CMH I ou CMH II aux lymphocytes T.

-Activation lymphocytaire : les lymphocytes T CD4+, CD8+ reconnaissent le complexe CMH I, CMH II antigène.

-Migration lymphocytaire : les lymphocytes T cytotoxiques se déplacent jusqu'au site tumoral.

-Infiltration lymphocytaire : les lymphocytes T cytotoxiques infiltrent le lit tumoral.

-Fixation à la cellule tumorale : les lymphocytes T cytotoxiques reconnaissent les cellules tumorales grâce à l'interaction antigène/CMH et les récepteurs (18)(19)(20).

Ainsi l'immunothérapie prépare le système immunitaire à reconnaître et à attaquer les cellules cancéreuses, en renforçant les cellules de l'immunité et fournit à l'organisme des composants supplémentaires visant à améliorer la réponse immunitaire (17). L'effet attendu est l'éradication des cellules cancéreuses, notamment dans les métastases, sans affecter les cellules saines du patient, et ce, quelle que soit la localisation des cellules. Le principe de l'immuno-oncologie consiste à amplifier qualitativement et quantitativement les effecteurs de l'immunité anti-tumorale *in vitro* ou *in vivo*. Les stratégies thérapeutiques sont diversifiées et partagent comme objectif commun la levée de l'anergie des cellules normalement réactives dans des conditions optimales.

On retrouve sept approches thérapeutiques différentes pour l'immunothérapie anti-cancéreuse à savoir : les vaccins anti-cancéreux, les anticorps ciblés, le transfert adoptif de cellules, les virus oncolytiques, les inhibiteurs des points de contrôle, les cytokines et les adjuvants (17). Le traitement doit être adapté en fonction de la localisation tumorale, du type de cancer et de son stade. Ces thérapies peuvent être utilisées en monothérapie ou thérapie combinatoire, avec la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie ou des thérapies ciblées pour améliorer leur efficacité (14)(17)(21).

Les différentes approches d'immunothérapie anti-cancéreuse peuvent être réparties en deux grandes classes : les thérapies actives et passives (22). Cette classification repose sur le mécanisme d'action du principe actif et le statut du système immunitaire du patient. Le traitement du cancer sera qualifié d'actif s'il induit une réponse immunitaire *in vivo* en stimulant le système immunitaire du patient pour attaquer les cellules tumorales (14). Ces thérapies actives ont la propriété de développer une mémoire immunitaire chez l'hôte et d'induire un effet durable après l'arrêt du traitement (23). On retrouve dans cette classe les vaccins anti-cancéreux et virus oncolytiques qui agissent de façon spécifique ainsi que les adjuvants immunologiques et inhibiteurs des points de contrôle qui ont un mode d'action non-spécifique. D'autres traitements sont qualifiés de passif. L'immunothérapie passive agit directement sur la tumeur et peut dans certains cas utiliser le mécanisme de l'immunité anti-cancéreuse, mais n'exige pas l'implication

du système immunitaire du patient pour initier une réponse (21). Elle consiste en l'administration d'effecteurs de suppléance cytotoxique qui n'ont pas besoin du système immunitaire du patient pour initier une réponse. Ces thérapies améliorent la réponse anti-tumorale existante mais ne génèrent pas de mémoire immunologique (14)(16)(21)(22). L'immunothérapie passive cherche à retarder ou à stopper la croissance des cellules cancéreuses, à provoquer le rétrécissement de la tumeur, à empêcher le cancer de récidiver ou à éliminer les cellules cancéreuses qui n'ont pas été détruites par d'autres traitements (23). On retrouve dans cette classe les anticorps immunostimulants, les immunothérapies adoptives ou cytokines. Ces thérapies passives sont généralement utilisées chez les patients avec une faiblesse, une insensibilité ou une faible réactivité immunitaire (22).

Tableau 1 : Classification de l'immunothérapie anti-cancéreuse (22)

Immunothérapie passive	Immunothérapie active
<p><u>Anticorps immunomodulateurs</u></p> <p>-anticorps immunostimulants</p> <p><i>ex : trastuzumab (Herceptin®), cetuximab (Erbix®), bevacizumab (Avastin®)</i></p> <p><u>Immunothérapie adoptive</u></p> <p>-lymphocytes infiltrant les tumeurs</p> <p>-lymphocytes modifiés par le gène TCR</p> <p>-récepteurs d'antigènes chimériques (CARs)</p> <p><i>ex : tisagenlecleucel (Kymriah®), axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)</i></p>	<p><u>Spécifique</u></p> <p>-vaccins anti-cancéreux (peptidiques, à base de cellules dendritiques, à base de cellules allogéniques)</p> <p><i>ex : sipuleucel-T : Provenge®, vaccin papillomavirus humain [Types 6, 11, 16, 18] : Gardasil®, antigène de surface recombinant du virus de l'hépatite B : HBVaxPro®</i></p> <p>-virus oncolytiques</p> <p><i>ex : talimogène laherparepvec (Imlygic®)</i></p>

<u>Cytokines</u>	<u>Non spécifique</u>
<i>ex : aldesleukine (Proleukine®), IFNα-2b (Intron A®), PegIFN α-2b (Sylatron®)</i>	-adjuvants immunologiques -inhibiteurs des points de contrôle <i>ex : ipilimuab (Yervoy®), pembrolizumab (Keytruda®), nivolumab (Opdivo®)</i>

Source: Papaioannou, N. E. et al. (2016). Harnessing the immune system to improve cancer therapy. *Annals of Translational Medicine*

2. Applications de l'immunothérapie anti-cancéreuse

L'immunothérapie est particulièrement efficace chez les patients avec certains types de cancer résistants aux traitements usuels comme la chimiothérapie et la radiothérapie. L'immunothérapie peut aussi être utilisée en première ligne pour traiter certains cancers. En avril 2019, la FDA a approuvé des traitements d'immunothérapie pour traiter près de vingt cancers, ainsi que des cancers présentant une mutation génétique spécifique (17).

Certains traitements se sont révélés particulièrement efficaces comme les cytokines IL-2 et IFN- α et sont devenues les thérapies de référence dans le traitement du cancer du rein métastatique. D'autres traitements doivent en revanche encore faire leurs preuves. Les vaccinations et thérapies cellulaires présentent des résultats expérimentaux prometteurs et sont en cours de développement clinique (16).

L'immunothérapie est prescrite par les oncologues et peut être utilisée pour traiter différents types de tumeurs décrites ci-dessous. Elle présente l'avantage de pallier à l'inhibition du système immunitaire induit par les tumeurs (21).

Tableau 2 : Application de l'immuno-oncologie suivant le type de tumeur (21)

Type de tumeur	Infiltration de cellules immunitaires	Mise en évidence d'une immunosuppression associée à une tumeur	Les interactions entre les tumeurs et le système immunitaire sont en corrélation avec le pronostic clinique
Sein	X	X	X
Vessie	X	X	X
Œsophage	X	X	X
Colorectal	X	X	X
Gastrique	X	X	X
Hépatocellulaire	X	X	X
Tête et cou	X	X	X
Leucémie		X	
Poumon	X	X	X
Mélanome	X	X	X
Lymphome		X	
Pancréatique	X	X	
Ovarien	X	X	X
Carcinome des cellules rénales	X	X	X
Prostate	X		X

Source: Bristol-Myers Squibb. Immuno-Oncology. (2014). (I-O) Therapy Basics Fact Sheet-Utilizing the body's own immune system to fight cancer. <https://cdn.reachmd.com/>

3. Réponse tumorale à l'immuno-oncologie

L'immunothérapie n'a pas toujours d'effets mesurables sur la croissance tumorale directement après l'administration. En effet, l'activation immunitaire et la prolifération des lymphocytes T peuvent survenir dans un délai de plusieurs jours à plusieurs semaines après administration. De plus, les effets anti-tumoraux à médiation immunitaire peuvent survenir après plusieurs semaines ou plusieurs mois. L'effet sur la survie est quant à lui observable dans un délai de quelques semaines à plusieurs mois après administration. Il

existe quatre types de réponse : la réponse immédiate, l'absence de retrait tumoral avec un ralentissement de la progression tumorale, une régression tumorale observée après une progression radiographique et enfin une progression précoce mais qui demeure cliniquement non significative. Le patient peut aussi ne pas répondre au traitement (21).

Concernant la progression, on en retrouve deux types : la progression réelle et la pseudo-progression. Une vraie progression se traduit par une diminution de l'état de performance du patient avec aggravation des symptômes systémiques et ou d'élargissement de la tumeur. On retrouve également une augmentation de la charge tumorale, l'apparition et développement de nouvelles lésions, qui peuvent être révélées par biopsie. La pseudo-progression peut survenir lorsque les lymphocytes T infiltrent les tumeurs de l'organisme, entraînant l'apparition d'éruptions tumorales et de nouvelles lésions pouvant être observées par imagerie médicale. Le statut de la performance du patient reste stable, de même que les symptômes systémiques qui peuvent aussi s'améliorer. L'augmentation de la charge tumorale ou l'apparition de nouvelles lésions est suivie d'une réponse perceptible. Suite à l'administration de traitements d'immunothérapie anti-cancéreuse, une cinétique de réponse non conventionnelle peut être observée, avec l'apparition d'une progression ou l'absence de retrait tumoral. Cette cinétique de réponse non conventionnelle a été observée dans les cas suivant (21):

Tableau 3 : Pathologie et traitement avec une cinétique de réponse non conventionnelle observée (21)

Maladie	Classe thérapeutique utilisée
Carcinome gastro-intestinal	Vaccin à vecteur recombinant
Sarcome de Kaposi	Cytokine
Cancer du rein	Inhibiteur des points de contrôle
Mélanome	-Vaccin contre les cellules tumorales + inhibiteurs des points de contrôle -Vaccin à vecteur recombinant -Vaccin à cellules dendritiques
Cancer du poumon non à petites cellules	-Vaccin peptidique -Inhibiteur des points de contrôle
Cancer ovarien	Vaccin à vecteur recombinant
Cancer pancréatique	Vaccin à vecteur recombinant

Cancer de la prostate	-Vaccin à cellules dendritiques -Vaccin à vecteur recombinant
------------------------------	--

Source: Bristol-Myers Squibb. Immuno-Oncology. (2014). (I-O) Therapy Basics Fact Sheet-Utilizing the body's own immune system to fight cancer. <https://cdn.reachmd.com/>

Si les effets ne sont pas directement observables, la mémoire immunitaire contre le cancer, induite par l'immunothérapie, présente néanmoins l'avantage d'offrir une protection durable et potentiellement permanente contre la récurrence du cancer. En effet, des études cliniques portant sur la survie globale à terme du patient ont présenté des résultats sur le long terme qui peuvent être maintenus même une fois le traitement terminé (17).

ASPECTS REGLEMENTAIRES DE L'IMMUNO-ONCOLOGIE ET SES DIFFICULTES

1. Définition réglementaire

Il n'existe pas à l'heure actuelle de définition réglementaire spécifique de l'immunothérapie anticancéreuse. Les traitements immuno-oncologiques sont avant tout des médicaments qui selon l'article L5111-1 de la santé publique se définissent comme « toute substance ou composition [...], en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (24). Ce sont plus précisément des médicaments immunologiques qui d'après l'article L5121-1 de la santé publique peuvent être : « a) Allergène, défini comme tout produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant ou « Vaccin, toxine ou sérum, définis comme tous agents utilisés en vue de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité ; [...] » (24)(25).

Selon la source, la nature du principe actif et son mécanisme d'action, les immunothérapies anti-cancéreuses sont régulées en tant que médicament classique ou médicament biologique (26).

Tableau 4 : Définitions des médicaments et produits biologiques

EMA	ANSM	FDA
« Médicament dont le principe actif est fabriqué par un organisme vivant » (27)	« Un médicament biologique est une substance qui est produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci. On peut citer par exemple, les vaccins, les facteurs de croissance ou les médicaments dérivés du sang » (25)	« Les produits biologiques comprennent une vaste gamme de produits tels que les vaccins, le sang et les composants sanguins, les allergènes, les cellules somatiques, la thérapie génique, les tissus et les protéines thérapeutiques recombinantes » « Les produits biologiques peuvent être composés de sucres, de protéines ou d'acides nucléiques ou de combinaisons complexes de ces substances, ou peuvent être des entités vivantes comme des cellules et des tissus. Les produits biologiques sont isolés à partir d'une variété de sources naturelles : humaines, animales ou micro-organismes, et peuvent être produits par des méthodes biotechnologiques et d'autres technologies de pointe » (28)

Source: European Medicines Agency. (n.d). Glossary. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/about-website/glossary> - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (n.d). Glossaire. <https://ansm.sante.fr/glossaire/> - Food and Drug Administration. (n.d). Glossary. <https://www.fda.gov/patients/clinical-trials-what-patients-need-know/glossary-terms>

D'après ces trois définitions, les médicaments biologiques sont des médicaments dont le principe actif est produit à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivé de celui-ci. Ils peuvent être produits par des méthodes biotechnologiques ou d'autres technologies de pointe. Ces médicaments incluent notamment les vaccins, les thérapies cellulaires somatiques et les protéines thérapeutiques recombinantes. Les autres définitions réglementaires potentiellement applicables à l'immuno-oncologie doivent être évaluées au cas par cas selon l'approche thérapeutique adoptée (immunothérapie adoptive, anticorps immunomodulateurs, virus oncolytiques...) (25)(27)(28).

Selon les différentes classes, on retrouve les définitions suivantes :

Les anticorps monoclonaux : selon l'EMA, les anticorps monoclonaux sont des protéines thérapeutiques (29) et plus précisément des immunoglobulines avec une spécificité dérivée d'une lignée cellulaire monoclonale (30). Les protéines thérapeutiques sont selon la FDA des polypeptides biologiques ou biothérapeutiques de plus de 40 acides aminés dont les principes actifs sont dérivés d'une source biologique en étant produits par des microorganismes et cellules d'origine humaine ou animale utilisant des biotechnologies. Ces protéines ne sont pas chimiquement synthétisées. Les protéines thérapeutiques incluent également les cytokines (31).

Leurs activités biologiques se caractérisent par leur capacité à établir des liaisons spécifiques de l'antigène, et cela peut dépendre de la fonction immunitaire comme la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et la cytotoxicité dépendante du complément (CDC). Les anticorps monoclonaux peuvent être générés par la technologie de l'ADN recombinant (ADNr), l'hybridome, l'immortalisation des lymphocytes B ou d'autres technologies (ex : la technologie de l'affichage, la technologie génétique, par l'intermédiaire d'animaux génétiquement modifiés) (30). Les anticorps peuvent donc à ce titre être considérés comme des médicaments biologiques à savoir des protéines dérivées des biotechnologies. On entend par médicament issu des biotechnologies un produit thérapeutique ou vaccin qui a été obtenu, produit par l'utilisation d'organismes vivants avec souvent l'usage de techniques d'ADN recombinant (32).

Les anticorps bispécifiques : d'après la FDA, les anticorps bispécifiques sont des anticorps recombinants qui ont été génétiquement modifiés. Ils sont constitués de deux domaines avec des liaisons distinctes capables de se lier à deux antigènes différents ou encore deux épitopes différents du même antigène (33). Tout comme les anticorps monoclonaux, ce sont des médicaments biologiques et protéines issus des biotechnologies.

Les inhibiteurs de points de contrôle : ce sont des immunomodulateurs (17) et anticorps monoclonaux (21). Les inhibiteurs de points de contrôle sont des biomédicaments et protéines issus des biotechnologies.

Vaccins anticancéreux : les vaccins anticancéreux sont d'après l'EMA, des préparations biologiques qui visent à établir ou améliorer une immunité contre la maladie (32). Les vaccins anticancéreux thérapeutiques sont qualifiés de thérapies avancées et peuvent selon leur nature relever des médicaments de thérapie génique ou de thérapie cellulaire somatique. Les thérapies géniques, d'après la définition de l'EMA et l'ANSM sont des médicaments biologiques obtenus par le transfert d'un gène prophylactique, diagnostique ou thérapeutique chez l'homme. Le transfert d'un gène implique un système d'expression contenu dans un système d'administration appelé vecteur qui peut être d'origine virale ou non virale. L'acide nucléique recombinant utilisé comme substance active peut être utilisé en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou supprimer une séquence génétique (25)(34). Les vaccins thérapeutiques à base de cellules dendritiques ou de cellules tumorales entières sont quant à eux, qualifiés de médicament de thérapie cellulaire somatique. C'est-à-dire qu'ils contiennent conformément à la définition de l'EMA, des cellules ou tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle, de sorte que les caractéristiques biologiques, les fonctions physiologiques ou les propriétés structurales pertinentes pour l'utilisation clinique prévue ont été modifiées. Ce sont des cellules ou des tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur. Ces thérapies cellulaires sont utilisées pour traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie par le biais d'une approche pharmacologique, immunologique ou métabolique de ces cellules ou tissus. Les vaccins thérapeutiques peptidiques anti-cancéreux ne relèvent pas des thérapies avancées et sont à ce titre exclusivement définis comme des médicaments biologiques et immunologiques (32)(35).

Virus oncolytiques : d'après les guidelines EMEA/CHMP/ICH/607698/2008, les virus oncolytiques sont des virus destinés à se répliquer de façon sélective dans les tissus tumoraux et à se propager pour détruire ces tissus sans causer de dommages excessifs aux tissus sains. Les virus oncolytiques peuvent être sauvages ou issus de souches virales atténuées naturellement. Ces souches ont la propriété de se répliquer de façon sélective et de lyser les cellules cancéreuses. Les virus oncolytiques peuvent aussi être des virus génétiquement modifiés. Cette modification peut impliquer une mutation des gènes codant pour le virus nécessaire à la réplication virale dans les cellules saines. Cela implique également le contrôle de l'expression précoce des gènes par l'utilisation de

promoteurs spécifiques de la tumeur et l'incorporation de transgènes dans le génome viral. Ce sont des thérapies avancées de la classe des thérapies géniques (36).

Cytokines immunostimulatrices : les cytokines, d'après l'EMA, constituent un groupe de protéines hétérogènes ou de glycoprotéines biologiquement actives. Elles régulent notamment la croissance et la différenciation cellulaire. Ce sont des médiateurs solubles actifs en petite quantité (37). Conformément aux recommandations de l'EMA, ce sont des protéines thérapeutiques, elles sont reconnues par le système immunitaire et cette reconnaissance implique l'activation des lymphocytes T et de l'immunité innée (38). La FDA les définit comme des polypeptides supérieurs à 40 acides aminés dont les principes actifs sont dérivés d'une source et ont été produits par des microorganismes et des cellules humaines ou animales par l'usage des biotechnologies et ne sont donc pas synthétisés chimiquement (31).

Thérapie cellulaire adoptive à base de lymphocytes T et thérapies issues de l'ingénierie de lymphocytes T : ce sont des médicaments de thérapie innovante et plus précisément, des thérapies cellulaires somatiques. Conformément aux guidances de l'EMA, les cellules peuvent être autologues ou allogéniques, d'origine humaine ou animale. Elles peuvent être des cellules souches auto-renouvelables, des cellules progénitrices plus engagées ou des cellules différenciées en phase terminale qui exercent une fonction physiologique définie. Les cellules peuvent aussi être génétiquement modifiées avec un génotype/phénotype nouvellement établi pour l'effet thérapeutique souhaité. Elles peuvent être utilisées seules ou associées à d'autres substances chimiques ou substances structurales. La thérapie à base de cellules xénogéniques relève de l'usage de préparations de cellules somatiques animales viables adaptée avec l'implantation/infusion dans un receveur humain ou traitement extracorporel en apportant des cellules animales, non humaines, en contact avec des liquides, tissus ou organes du corps humain. Ces thérapies visent à reconstituer des fonctions tissulaires, cellulaires et organiques. Le génotype et ou le phénotype des cellules peut avoir été modifié par exemple par isolement, culture, expansion, traitement pharmacologique ou combinaison (36)(39).

Adjuvants d'immunothérapie : l'adjuvant, conformément à la définition de l'EMA, est le produit d'un médicament qui augmente ou modifie l'activité des autres composants. Les adjuvants sont le plus souvent retrouvés dans les vaccins pour améliorer la réponse immunitaire de l'organisme (27).

2. Cadre réglementaire et ses difficultés pour l'accès au marché

2.1. Procédure d'autorisation de mise sur le marché

Les immunothérapies anti-cancéreuses sont des médicaments biologiques et des thérapies innovantes notamment les thérapies cellulaires et thérapies géniques (25)(40). Elles suivent obligatoirement une procédure centralisée coordonnée par l'agence européenne du médicament (EMA) en raison de leurs indications anti-cancéreuses et parce qu'elles nécessitent une expertise scientifique diversifiée (41)(42).

L'application de la voie réglementaire des médicaments de thérapie avancée (ATMP), dépend avant tout des caractéristiques du nouveau produit et de la population cible de patients (41). Les ATMP concernent les médicaments à usage humain qui se basent sur des gènes, des cellules ou des tissus (43).

Afin de s'assurer que le nouveau médicament remplisse bien les critères d'un ATMP, le demandeur peut solliciter une demande de classification ATMP auprès de l'EMA. Dans un délai de 60 jours après dépôt de la demande, l'EMA fournit des recommandations au demandeur en termes de classification et de programme de développement. Des recommandations sur la qualité et les exigences attendues pour obtenir une autorisation de mise sur le marché sont également fournies (41).

Le développement, la fabrication du nouveau médicament ainsi que son développement clinique doivent satisfaire à des normes, principes des bonnes pratiques cliniques et de bonne fabrication et satisfaire ainsi aux exigences de qualité, sécurité et efficacité (40)(41). En raison de la nature spécifique des ATMP, le module 2.2 du CTD comprend

une analyse des risques. Il s'agit d'une approche fondée sur les risques (RBA) qui vise à déterminer l'étendue des données qui doivent être remises pour attester de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité. Ceci permet d'assurer une gestion adéquate des risques liés au médicament et à son processus de fabrication lors d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) (38)(44). Cette approche définit ainsi le risque et les risques associés au médicament pour établir un profil de risque de l'ATMP en cours de développement (44). Il est de la responsabilité du demandeur de l'AMM d'assurer que le contenu du RBA est suffisant pour démontrer une balance bénéfice-risque positive (38). Si le médicament est qualifié d'ATMP par le Comité des thérapies innovantes (CAT), alors des essais cliniques doivent être mis en place pour attester de l'efficacité et de l'innocuité du médicament avant qu'une demande d'AMM soit déposée. Une exemption peut être appliquée si l'utilisation du médicament ATMP est prévue en milieu hospitalier de façon non routinière. Les ATMP présentent une durée réglementaire d'obtention d'AMM de 210 jours (32)(45)(46)(47). L'évaluation est réalisée par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) en collaboration avec le CAT. La décision finale d'AMM est publiée par la commission européenne après évaluation du dossier par l'agence européenne du médicament (32)(45)(46)(47). En cas d'avis positif, l'AMM est valable dans toute l'Union européenne (32). L'approbation des essais cliniques est une procédure nationale (42). Pour les essais cliniques menés dans plus d'un pays européen, la procédure d'harmonisation volontaire s'applique : elle permet de déposer une demande unique auprès du groupe de facilitation des essais cliniques (CTFG) pour une procédure d'évaluation réalisée par les états membres dans lesquels les essais cliniques seront réalisés (48). Un avis positif d'un comité d'éthique (ex : comité de protection des personnes pour la France) ou d'un comité d'examen institutionnel est également nécessaire avant qu'un essai clinique puisse avoir lieu (49). Les délais d'évaluation des ATMP pour les essais cliniques varient de 90 à 180 jours pour les thérapies cellulaires et est de 120 jours pour les thérapies géniques. Il existe des procédures de pré-soumission pour les ATMP pour optimiser la mise en place des essais cliniques à savoir : une procédure nationale avec une pré-évaluation et concertation avant dépôt officiel de la demande. Il existe aussi une pré-soumission des essais cliniques au niveau européen garantie par la procédure d'harmonisation volontaire (46).

Un plan d'investigation clinique pédiatrique doit être mis en place chaque fois que le médicament peut être utilisé chez l'enfant. Des dérogations peuvent être fournies si le médicament traite une maladie qui affecte uniquement l'adulte, si le produit est jugé dangereux ou inefficace chez la population pédiatrique. Conformément au règlement pédiatrique 1901/2006/CE, une demande de plan d'investigation pédiatrique (y compris les demandes d'ajournement et d'exemption) doit être déposée avant la phase I des essais cliniques auprès du Comité européen pédiatrique (PDCO). Cette demande doit fournir les études de pharmacocinétique chez l'homme (46).

Un traitement immuno-oncologique peut bénéficier à titre exceptionnel d'une autorisation d'accès précoce ou d'un accès compassionnel qui remplace le dispositif d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) depuis 2021.

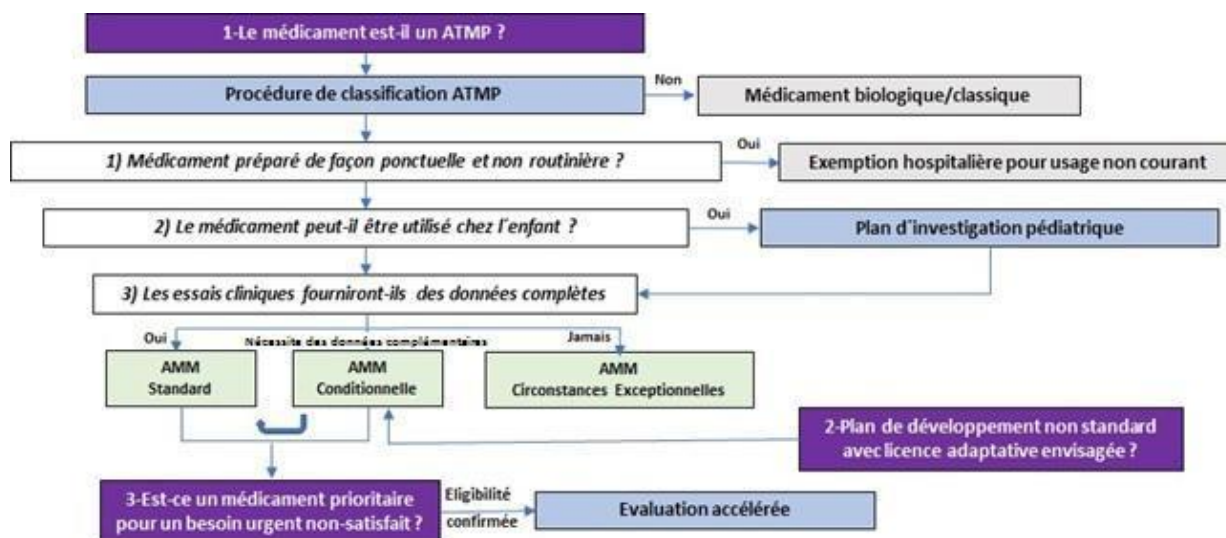
Le titulaire pour l'**accès précoce** doit justifier qu'il s'agit d'une maladie grave, rare ou invalidante, d'une présomption d'efficacité et de sécurité selon les résultats d'essais cliniques obtenus, de l'absence de traitement approprié, de l'impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement et que le médicament est présumé innovant au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent. Ce dispositif s'applique tant aux médicaments n'ayant pas encore obtenus d'AMM dans l'indication (dans ce cas, le laboratoire pharmaceutique doit s'engager à déposer une demande d'AMM dans un délai de deux ans puis, lors de l'octroi de l'AMM de déposer le dossier de demande de remboursement dans le mois qui suit l'AMM) que pour les médicaments avec une AMM et qui n'ont pas encore été commercialisés dans l'indication considérée (dans ce cas l'industriel doit procéder à une demande d'inscription au remboursement dans un délai d'un mois après l'obtention de l'AMM si cela n'a pas déjà été fait). L'autorisation d'accès précoce est accordée par la HAS après l'avis de l'ANSM le cas échéant (accès précoce pré-AMM). Une décision finale est prise dans les 3 mois après le dépôt de la demande (voire 4 mois exceptionnellement). Cette autorisation d'accès précoce est valable pour une durée d'un an renouvelable. L'industriel s'engage pour cette procédure à respecter le protocole d'utilisation thérapeutique et à recueillir des données définies par la HAS sur l'utilisation du médicament en conditions réelles, sur l'efficacité et les effets indésirables.

L'accès compassionnel concerne des médicaments qui ne sont pas nécessairement innovants ou destinés à obtenir une AMM dans l'indication considérée. Cet accès s'applique à des médicaments qui répondent à un besoin thérapeutique pour une maladie rare ou grave ou invalidante, pour un patient non impliqué dans les essais cliniques, pour lequel il n'existe aucune alternative thérapeutique et lorsque le médicament a une efficacité et sécurité présumée. Cette demande d'accès est sollicitée par le médecin prescripteur pour une durée maximale d'un an renouvelable après autorisation de l'ANSM. L'accès compassionnel s'applique aussi aux médicaments avec une AMM dans une autre indication que celle envisagée pour la demande à condition que cela ait fait l'objet d'un arrêt de commercialisation. Le protocole d'utilisation du médicament doit être validé par l'ANSM (8)(50)(51).

Une AMM peut être accordée de trois façons différentes selon l'étendue des données cliniques fournies pendant le développement et, ou si le médicament répond à un besoin médical. Les trois types d'autorisation sont les suivantes : AMM standard, conditionnelle ou de circonstances exceptionnelles (46). Toute procédure de demande d'AMM avec des données cliniques exhaustives ne pouvant être obtenues dans les délais réglementaires, devra faire l'objet d'une procédure relative aux circonstances exceptionnelles. Les médicaments passant par un programme de développement accéléré peuvent passer par une procédure d'AMM conditionnelle, avec la possibilité de convertir l'AMM spécifique en AMM standard. Une procédure d'AMM conditionnelle peut aussi être envisagée pour les médicaments pour lesquels un programme de développement standard n'est pas applicable et lorsqu'une voie d'octroi de licence adaptative est appropriée (41). Les AMM conditionnelles sont adaptées pour les nouvelles thérapies traitant, prévenant ou diagnostiquant des pathologies invalidantes ou mettant en cause le pronostic vital. Ces traitements peuvent être utilisés dans des situations d'urgence. Cette AMM conditionnelle présente l'avantage pour le demandeur d'autoriser le médicament des années plus tôt, en se basant sur des données cliniques moins complètes qui peuvent encore être fournies après autorisation (44)(51).

La voie d'AMM applicable à l'immuno-oncologie peut être résumée par le schéma ci-dessous :

Figure 3 : Procédure d'AMM applicable à l'immuno-oncologie (41)



Source: Detela, G. et al.. (2019). EU Regulatory Pathways for ATMPs: Standard, Accelerated and Adaptive Pathways to Marketing Authorisation. Molecular Therapy - Methods & Clinical Development,

Afin de favoriser l'accès au marché des thérapies innovantes, c'est-à-dire d'un principe actif ou d'une combinaison de principes actifs qui n'ont pas été autorisés auparavant sur le marché, l'innovation task force (ITF) a été mise en place pour établir un dialogue précoce entre les industriels et experts scientifiques. Les réunions ITF sont destinées à clarifier les différentes étapes de commercialisation de nouveaux médicaments et à sensibiliser aux médicaments innovants en cours de développement en vue de leur évaluation. Pour les ATMP, on retrouve également comme mesure incitative une réduction de 65% du prix à payer pour un avis scientifique ou de 90% pour les organisations enregistrées auprès de l'EMA comme petites et moyennes entreprises. Une réduction de 90% de la procédure de certification ATMP proposée implique une évaluation scientifique par le CAT des données non cliniques ainsi qu'une évaluation de la qualité à chaque étape du développement ATMP pour identifier tout problème potentiel de manière à ce qu'il puisse être réglé avant tout dépôt de dossier d'AMM. Une approche adaptative pour l'immuno-oncologie peut être appliquée, il s'agit d'un concept scientifique pour le développement et la génération de données. C'est un développement itératif avec l'utilisation de données réelles, avec l'engagement des décideurs du secteur de la santé (44).

Des programmes de développement de « médicaments prioritaires » (PRIME) ont été mis en place afin d'optimiser l'accès au marché pour des thérapies qui répondent à des

besoins médicaux non satisfaits ou qui font preuve d'innovation thérapeutique (41). Les PRIME doivent satisfaire plusieurs critères comme : répondre à un besoin médical non satisfait ou s'il en existe un, démontrer un avantage thérapeutique majeur. Les PRIME doivent introduire des nouvelles méthodes ou améliorer des méthodes existantes, apporter une amélioration significative de l'efficacité dont la durée, l'amélioration de la morbidité et de la mortalité. Pour être qualifié comme tel le médicament doit justifier que les besoins actuels sont non satisfaits, fournir des données épidémiologiques sur la maladie, avec une description des alternatives thérapeutiques en matière de diagnostic, prévention et de traitement, décrire les normes de soins et leurs effets, décrire les effets observés, et s'il elle a lieu, l'amélioration prévue doit être documentée par des données non cliniques pharmacologiques, ainsi que par des données cliniques (51). Les demandeurs bénéficiant du statut de PRIME peuvent ainsi s'attendre à disposer d'une évaluation accélérée au moment du dépôt de la demande d'AMM. L'évaluation accélérée diminue le temps d'évaluation à 150 jours (44). Le programme PRIME permet d'engager un dialogue précoce entre les développeurs du médicament et les autorités pour améliorer la conception des essais cliniques et pour s'assurer que les données générées soient adaptées à la demande d'autorisation de mise sur le marché. Une fois que le médicament est reconnu comme PRIME, un rapporteur du comité des médicaments à usage humain (CHMP) ou du comité des thérapies innovantes (CAT) apporte un soutien continu et aide au développement des connaissances avant le dépôt de demande d'AMM. Une réunion de lancement est organisée avec le rapporteur du CHMP/CAT et un groupe d'experts pour qu'ils fournissent des orientations sur le plan de développement global et la stratégie réglementaire, des conseils scientifiques avec la participation d'organismes d'évaluation des technologies de la santé, ceci pour faciliter un accès plus rapide des patients au nouveau médicament et confirmer la possibilité d'une évaluation accélérée au moment de l'AMM (52). Pour l'immuno-oncologie, un parcours adaptatif peut être envisagé. Cela repose sur un développement itératif avec notamment :

-une approbation par étapes des médicaments via l'accès précoce et l'accès compassionnel, avec une population restreinte de patients, puis une plus grande population (8)(50)(51).

-une confirmation du rapport bénéfice-risque suite à une approbation conditionnelle basée sur des données précoces (utilisant des paramètres de substitution) considérées comme prédictives des résultats cliniques. Le rapport bénéfice-risque doit, dans le cas d'une AMM conditionnelle, être réévalué tous les ans par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) sur la base de données cliniques nouvelles ce qui nécessite le maintien d'un plan de développement adapté (44)(54).

En raison de connaissances limitées sur ces nouveaux produits de thérapies innovantes et en raison de leur complexité et technicité (54), ces dernières doivent faire l'objet d'un suivi particulier post-AMM pour l'efficacité et les effets indésirables et pour une gestion adaptée des risques. Cela vise à recueillir les informations en continu pour s'assurer d'une balance bénéfice/risque favorable. Un plan de gestion des risques et le suivi des effets indésirables doit être documenté dans le dossier d'AMM (40)(46). Un système permettant une traçabilité complète du patient ainsi que du produit et de ses matières premières est essentiel (40). Le recueil des données d'efficacité en utilisation réelle chez le patient permet ainsi de garantir le maintien du médicament sur le marché (41).

On retrouve aujourd'hui une pression publique importante en faveur de l'approbation de nouvelles thérapies, avec des autorités réglementaires qui doivent procéder à l'évaluation précoce de nouveaux médicaments immuno-oncologiques en se basant sur des preuves limitées et moins sûres liées au développement non-clinique et clinique. Ce manque de données sur ces thérapies complexes présente un défi majeur pour la constitution des dossiers d'AMM et pour l'accès au marché (55).

2.2. Difficultés pour le développement non-clinique et recommandations

L'absence de directives réglementaires spécifiques à l'immuno-oncologie est un problème pour le développement du médicament et pour garantir l'obtention de son AMM (56).

On constate également des difficultés pour justifier la qualité du médicament avec des structures complexes, d'une grande variabilité structurale (57). Généralement de nature protéique, elles nécessitent un large panel de méthodes analytiques pour définir avec

précision le produit, ses propriétés physico-chimiques (taille, charge, hydrophobicité...) et son activité biologique. Cette complexité peut également poser problème pour assurer l'homogénéité d'un lot à un autre. Cette homogénéité doit être documentée par des études de stabilité dans les dossiers d'AMM (38).

L'immuno-oncologie implique aussi des procédés de fabrication particulièrement techniques et des matières premières complexes, peu accessibles et difficiles à caractériser et à documenter dans les dossiers d'AMM (44). Les procédés de fabrication sont difficiles à standardiser et ne doivent pas contribuer à augmenter l'hétérogénéité et la variabilité inhérente au médicament.

En raison des difficultés de caractérisation, il peut être aussi difficile d'évaluer l'activité du principe actif avec la présence d'impuretés qui peuvent être liées au processus de fabrication (ex : cellules de milieux de culture, protéines de cellules hôtes, ADN, anticorps monoclonaux). On retrouve également des impuretés liées aux produits (ex : précurseurs de certains produits de dégradation). Ce sont des variantes moléculaires qui possèdent des propriétés différentes de celles du produit souhaité en termes d'activité, d'efficacité et de sécurité (58). Des impuretés d'origine microbienne peuvent notamment être source d'immuno-toxicité (59). On retrouve aussi des ressources limitées et plus particulièrement pour les thérapies cellulaires (44).

Il est d'abord nécessaire de comprendre davantage les mécanismes immunitaires (57). Et les principes actifs doivent être définis et mis à l'essai via des méthodes permettant d'évaluer l'identité de chaque lot. Il est nécessaire de définir des normes, des critères d'acceptation pour le produit fini et d'identifier les impuretés qui peuvent être liées au procédé de fabrication (ex : protéines de la cellule hôte, ADN de la cellule hôte) et les impuretés liées au produit (ex : produit de dégradation, agrégats). Des informations sur la quantité de ces produits doivent être fournies (60). Des essais microbiologiques en plusieurs étapes sont recommandés lors de la fabrication pour lutter contre les risques de contamination. Des tests de stérilité plus rapides et utilisant de nouvelles méthodes avec moins de volume d'échantillon pourraient être une alternative (42).

2.3. Difficultés liées au développement clinique

On retrouve tout d'abord des problèmes de délais pour obtenir une autorisation d'essais cliniques. En effet, ces autorisations sont particulièrement difficiles à obtenir, en raison d'une grande variabilité de ces classes de médicaments. On retrouve également une grande diversité chez les patients ciblés et des difficultés pour la conception des essais cliniques (44). Les délais pour obtenir une autorisation pour ces essais sont particulièrement longs au niveau national et pénalisant pour l'accès au marché. Les durées tendent à augmenter, avec un délai médian entre la soumission du dossier pour la recherche clinique auprès de l'ANSM et son autorisation de 57 jours en 2016. Les délais d'approbation des essais par les Comités de Protection des Personnes (CPP), quant à eux, restent de 62 jours (8).

On retrouve également des essais avec un nombre de patients ainsi que des infrastructures et ressources financières limités (61). Les études cliniques nécessitent une qualification bien particulière, des centres de recherche au niveau européen notamment pour les thérapies cellulaires où les études doivent être menées dans des centres de transplantations et par un personnel hautement qualifié dans le domaine (44). Une grande variabilité dans le report des résultats d'essais cliniques est aussi retrouvée dans les essais multicentriques (56). Il a également été rapporté que des sous-catégories de patients étaient peu représentées pour les essais cliniques tels que les patients atteints de maladies auto-immunes, de maladies d'origine virale (61). Il s'avère également très difficile d'identifier les biomarqueurs pour définir la population cible. Les biomarqueurs de sélection ne sont pas universellement validés pour prédire avec précision la réponse ou la résistance à un traitement, notamment pour les inhibiteurs des points de contrôle (57)(61).

Il est démontré que les immunothérapies anti-cancéreuses ont des propriétés qui leurs sont propres, et les distinguent des autres thérapies oncologiques, comme leur modèle de réponse, de rechute et de résistance. La durée optimale de traitement, pour ces thérapies, n'est pas clairement établie, il est donc généralement nécessaire d'administrer ces thérapies par doses répétées notamment pour les inhibiteurs des points de contrôle et les molécules costimulatrices (61). Le schéma de réponse de l'immuno-oncologie est

relativement inhabituel en raison des délais pour obtenir une réponse immunitaire, de la nature dynamique de cette réponse anticancéreuse et de l'impact de l'inflammation tumorale sur les mesures cliniques (62). Cela entraîne de nombreuses difficultés pour justifier l'efficacité du médicament dans les dossiers d'AMM. Ce schéma de réponse propre à l'immuno-oncologie, remet directement en cause la conception traditionnelle des essais cliniques pour les traitements anti-cancéreux. La cinétique clinique des traitements immuno-oncologiques n'étant pas reflétée par les critères d'évaluations communément utilisés pour les chimiothérapies. Il est donc nécessaire de trouver de nouveaux critères d'évaluation cliniques et cela constitue une difficulté majeure (56)(57).

Les critères d'évaluation cliniques et méthodologiques doivent communément démontrer une augmentation de l'espérance de vie par l'évaluation de la survie globale définie comme le temps passé entre la randomisation et décès quel que soit la cause (42). Or, il n'y a pour le moment aucun système officiel utilisé pour évaluer l'activité de l'immunothérapie anti-cancéreuse (56). Aucune relation entre les critères d'évaluations usuels et la survie n'a été démontrée pour les immunothérapies anti-cancéreuses (55)(62). Évaluer une réponse aux traitements nécessite d'attendre jusqu'à 6 mois pour évaluer une réponse réelle chez le patient, remettant en cause les critères d'évaluation des réponses dans les cas de tumeurs solides (RECIST). Ces critères sont traditionnellement utilisés pour les essais cliniques (63). Ils permettent de mesurer la réponse à un traitement en déterminant si les tumeurs diminuent, restent identiques ou se développent par des mesures radiographiques, via des scanners ou des IRM. Les réponses peuvent être complètes, partielles et la maladie peut être progressive ou stable (64). Il existe un laps de temps pour ces thérapies avant que l'efficacité soit évidente et mesurable, en fonction du temps d'activation du système immunitaire anti-cancéreux. Une fois activée, la réponse immunitaire anti-cancéreuse peut être influencée par des facteurs intrinsèques et extrinsèques au patient. Il est également possible que l'inflammation de la tumeur donne l'impression que certaines tumeurs soient plus grandes sur les scans après la mesure initiale rendant l'évaluation de la réponse au traitement toujours plus délicate (62). De plus, une proportion significative de patients reste en vie à la fin des études cliniques rendant les mesures usuelles telles que la survie médiane difficilement applicables (55).

En raison d'un potentiel de réponse et d'efficacité durable et d'une cinétique retardée, les essais peuvent ne pas démontrer de taux de réponse global (ORR) précoce ou d'amélioration de la survie sans progression (PFS). La survie globale reste la mesure d'excellence pour démontrer l'efficacité d'un nouveau traitement, cependant avec les nouvelles immunothérapies anti-cancéreuses avec différentes doses et combinaisons, le passage d'un patient d'un bras à un autre lors de la progression, et l'augmentation de la survie globale pouvant aller au-delà de 18 mois, il est difficile d'attribuer les différences de survie globale à un traitement immuno-oncologique (57). De plus, en raison de la durée de la survie pour certains types de cancer, il est difficile d'obtenir des données parvenues à maturité (42). Par conséquent, les critères d'évaluation clinique pour l'efficacité que sont la survie globale (OS), la PFS et l'ORR ne sont pas directement applicables (61)(65). Pour éviter ce problème, la survie sans progression est de plus en plus utilisée comme substitut de la survie globale, mais ce critère n'est pas adapté à l'immuno-oncologie, et plus particulièrement pour les inhibiteurs des points de contrôle qui provoquent souvent une réaction initialement lente voire nulle. Les scientifiques en recherche clinique n'arrivent pas à se mettre d'accord sur les méthodes employées pour évaluer la survie globale, du moins pour les formes de cancer avancées (57). Plutôt que la progression de survie libre, la survie sans maladie pourrait être également prise en compte. Idéalement il faudrait prouver une augmentation de la survie ou alternativement une augmentation de la qualité de vie du patient. La survie globale et progression libre de survie doivent contrebalancer la toxicité potentielle avec une balance bénéfice-risque positive (42). Il existe aussi une relation complexe entre l'utilisation antérieure d'autres thérapies et la réponse aux immunothérapies anti-cancéreuses (66).

Une autre difficulté majeure pour ces thérapies est la toxicité. Elle est difficile à prévoir, que ce soit pour sa survenue ou sa gravité qui varie selon l'efficacité et la durée d'hospitalisation du patient (44). Il y a également un manque de connaissance sur les effets secondaires sur le long terme (65). Les immunothérapies anti-cancéreuses présentent un risque de toxicité accrue pour les patients lorsqu'elles sont combinées entre elles. Ce risque augmente avec la durée du traitement et lorsque celui-ci est utilisé comme adjuvant (57). On retrouve également des différences notables pour la toxicité au regard des thérapies conventionnelles comme la chimiothérapie et les thérapies moléculaires ciblées. En effet, les effets peuvent être transitoires et durer plus longtemps

que pour les autres thérapies. On retrouve aussi une différence pour la survenue des effets indésirables avec des effets secondaires pouvant survenir après l'arrêt du traitement (62). La relation dose-effet et dose toxicité n'est généralement pas directement proportionnelle (61), et dans la majorité des cas les essais de phase I n'atteignent pas la toxicité limitant la dose (DLT). La dose recommandée pour la phase 2 (RP2D) se base habituellement sur la dose maximale administrée ou des données de pharmacocinétique (67). Ces thérapies présentent aussi des bénéfices thérapeutiques durables sur le long terme mais aussi des effets secondaires persistants sur le long terme (61).

Faces à ces difficultés, les autorités réglementaires se retrouvent contraintes d'accorder des AMM sur la base d'une évaluation précoce des risques, de ratios bénéfice-risque sans précédent et de preuves moins développées et limitées pour garantir la qualité, sécurité et efficacité (55)(68). L'essor rapide de ces thérapies résulte d'une compétition entre les laboratoires pour le développement rapide de ces thérapies avec la nécessité de répondre aux questions cliniques dans les délais les plus courts (68).

2.4. Recommandation pour le développement clinique

Des plans d'essais cliniques couplés à une attitude souple et coopérative des organismes réglementaires à l'échelle mondiale contribuent à la mise en place de programmes d'essais cliniques novateurs pour développer ces thérapies. Une publication récente de la FDA fournit des recommandations pour améliorer l'efficacité des études cliniques. L'enjeu de ces essais consiste à répondre à plusieurs questions cliniques en une seule et même étude, plutôt qu'en des essais multiples. Parmi les thèmes d'étude abordés, on retrouve : la sélection de la dose, l'innocuité, l'efficacité et la sélection des biomarqueurs (68). De vastes cohortes de patients peuvent être utilisées en raison des signes d'efficacité précoces dans les études de phase I. Bien que les cohortes d'expansion incluent traditionnellement de 10 à 15 patients, les essais pour l'immuno-oncologie élargissent les cohortes de 100 à 1000 patients (67). Malgré l'adoption de tels modèles d'étude par de nombreuses sociétés pharmaceutiques, un manque de synchronisation entre les essais cliniques demeure, avec une tendance à exclusivement inclure dans les

études des médicaments issus du portefeuille produit de l'entreprise. Le secteur public, ainsi que le secteur à but non lucratif peuvent jouer un rôle clé pour le développement de nouvelles thérapies et la qualité de vie des populations en facilitant la mise en place d'essais cliniques innovants associant plusieurs entreprises et centres de recherche. Des outils en ligne de recherche fondamentale sur le cycle du cancer et l'immunité servent de référence pour le développement de nouvelles cibles en immuno-oncologie. Une base de données mise en place par la société européenne d'oncologie médicale (ESMO) et réalisée en collaboration avec l'industrie pharmaceutique sur le paysage clinique de l'immuno-oncologie est aussi régulièrement mise à jour sur le site de l'institut de recherche sur le cancer (CRI) (69). Cette banque de données constitue une source d'information précieuse pour améliorer la conception des essais cliniques et améliorer leur coordination (68). Ces preuves générées lors des essais cliniques peuvent être complétées par d'autres études réalisées sur des données en temps réel (ex : registre de patients, essais cliniques pragmatiques, enquête de santé, études administratives sur la demande de remboursement). La recherche post-commercialisation est en ce sens nécessaire pour mieux appréhender l'efficacité de ces thérapies et évaluer leur coût (65).

Un cadre réglementaire adapté à l'immuno-oncologie ainsi qu'un partage des connaissances et un travail collaboratif renforcé apparaissent nécessaires pour réduire les délais réglementaires. Généraliser la simplification du contrat de cadre permettrait d'accélérer la mise en place et la réalisation des études, ainsi que d'optimiser la communication entre les centres de recherche et laboratoires et faciliter le partage de l'avancement des connaissances et des résultats des programmes de recherche en cours. Une réduction des délais d'autorisation pour les essais cliniques aujourd'hui fixé à 60 jours, à 30 puis 15 jours au niveau national permettraient d'accélérer l'accès au marché et de faire face à la concurrence internationale. Une réduction des délais nécessiterait également des moyens supplémentaires de la part de l'ANSM et une révision des évaluations des Comités de protection des personnes (CPP). L'accélération de la mise en place des essais cliniques implique aussi une accélération du recrutement des patients. Le numérique constitue une nouvelle source d'information auprès des patients et des professionnels de santé, avec la possibilité de créer des pools de patients adultes et pédiatriques pour un repérage et une orientation optimisée. Les associations de patients peuvent aussi être un recours intéressant pour améliorer le recrutement (8).

Des échanges scientifiques ciblés entre le milieu universitaire, l'industrie et les organismes de réglementation dans le cadre de réunions et d'ateliers doivent être encouragés pour développer les connaissances. Harmoniser les pratiques, directives, l'assurance qualité des essais cliniques, permettrait d'assurer également une reproductibilité des pratiques pour évaluer la réponse immunitaire. Davantage de transparence dans les résultats, ainsi que de comparaisons entre les centres et les essais cliniques doivent être appliqués. Le Cancer Immunotherapy Consortium, un programme de l'Institut de recherche sur le cancer (IRC) à but non lucratif, fondé pour faire progresser le domaine de l'immunothérapie du cancer, a commencé à développer un cadre systématique pour développer les connaissances et les outils nécessaires en immuno-oncologie. Ce programme a été développé en partenariat avec l'association pour l'immunothérapie du cancer (CIMT). Ce programme propose des mesures qui peuvent être prises en compte pour harmoniser le développement clinique et ainsi optimiser l'accès au marché, en proposant des méthodes pour mesurer la réponse immunitaire et pour développer l'usage de nouveaux biomarqueurs, des conseils pour améliorer la conception des études cliniques ainsi que des informations qui ont trait aux essais cliniques, échanges scientifiques et interactions réglementaires en immuno-oncologie. Des groupes de travail ont aussi été mis en place par le CIC-CRI, la société d'immunothérapie du cancer pour optimiser les essais cliniques pour les vaccins oncologiques et thérapies connexes, avec le groupe de travail sur les essais cliniques de vaccins contre le cancer (CVCTWG). On y retrouve des intervenants du secteur académique, industriel (biotechnologies, industries pharmaceutiques) ainsi que des intervenants de la FDA (56).

L'harmonisation dans les pratiques pour le développement d'essais cliniques peut être favorisée en suivant des lignes directrices pour la déclaration, la conception, la réalisation, l'analyse et la description des résultats des essais. On retrouve par exemple des normes consolidées de présentation des rapports des essais cliniques définies par le CONSORT, des recommandations pour les études des marqueurs tumoraux (REMARK) (62). En 2016, la société américaine d'oncologie clinique (ASCO) et la société d'immunothérapie du cancer (STIC) ont développé des recommandations pour évaluer l'efficacité, la toxicité et les combinaisons thérapeutiques. On retrouve dans les groupes de travail des oncologues, immunologistes, des chercheurs cliniciens, des biostatisticiens

et des représentants de l'industrie et du gouvernement. La déclaration de l'ASCO-SITC présente 12 recommandations décrites ci-dessous pour améliorer l'interprétation et la comparaison de l'efficacité et toxicité de l'immuno-oncologie :

Tableau 5 : Normes de déclaration des essais en immuno-oncologie

Normes de rapport (62)

Normes de rapport sur l'efficacité

- 1) Rapporter les critères utilisés pour évaluer la réponse au traitement et la justification des critères choisis.
- 2) Inclure des spider plots ou swimmer plots dans les descriptions de l'efficacité afin de mieux rendre compte de la cinétique de réponse
- 3) Indiquer comment le taux de contrôle de la maladie est défini et comment ses composantes sont évaluées
- 4) Rapporter les critères qui permettent aux patients de poursuivre le traitement au-delà de la progression de la maladie.
- 5) Déclarer le nombre (proportion) de patients traités au-delà de la progression, la durée du traitement au-delà de la durée de la progression, l'émergence de la nouvelle toxicité et efficacité après la progression initiale.
- 6) Déclarer la survie sans progression et la survie globale à l'aide d'analyses de Kaplan-Meier.

Normes de déclaration de la toxicité

- 7) Faire la différence entre les diagnostics cliniques de toxicité des traitements immuno-oncologiques et les symptômes spécifiques qui ont mené aux diagnostics.
- 8) Si les diagnostics cliniques préétablis utilisés dans la collecte de données appartiennent à des catégories telles que "effets indésirables liés au système immunitaire" ou "effets indésirables, événements d'intérêt particulier ", expliquer comment ces termes sont définis et pourquoi ces catégories ont été choisies pour faire l'objet d'un rapport d'essai.
- 9) Déclarer toute toxicité par catégorie spécifique.
- 10) Signaler les interventions cliniques utilisées pour gérer la toxicité des immunothérapies anti-cancéreuses
- 11) Signaler l'heure d'apparition et la durée de la toxicité des immunothérapies anti-cancéreuses

Normes de rapport pour les combinaisons et séquençages des immunothérapies

12) Déclarer l'hypothèse scientifique relative à l'association ou à la séquence sur la base de données précliniques et/ou cliniques, ainsi que la justification de l'association ou de la séquence du choix de la (des) dose(s) particulière(s) et de la séquence des agents.

Source : Tsimberidou, A. M. et al. (2018). Trial Reporting in Immuno-Oncology (TRIO): An American Society of Clinical Oncology-Society for Immunotherapy of Cancer Statement. Journal for Immunotherapy of Cancer

Les normes 1 à 5 et 7 à 11 sont propres aux traitements immuno-oncologiques (IO)(62).

Les groupes de travail en immuno-oncologie reconnaissent des différences majeures avec les chimiothérapies à prendre en compte pour le développement clinique à savoir : la dose biologique optimale n'est pas souvent la dose maximale tolérée, l'effet du traitement et sa toxicité ne sont pas proportionnels, la pharmacocinétique classique ne permet pas toujours de déterminer la dose et fréquence d'administration, la réponse anti-tumorale n'est pas le seul moyen pour prédire la survie, les effets cliniques peuvent être retardés et peuvent survenir après l'augmentation du volume de la tumeur. En outre, il est important de prendre en considération la toxicité dans les premiers essais, de développer de nouveaux concepts pour mesurer l'efficacité des produits biologiques, d'avoir recours à des essais de réponse immunitaire. Il est aussi nécessaire d'effectuer des recherches sur les doses et schémas posologiques, d'améliorer les critères d'évaluation cliniques et les traitements d'association, en plus d'adopter une approche systématique pour le développement clinique (56).

Les réponses obtenues aux traitements dans les essais cliniques dès les phases initiales nécessitent de modifier l'approche traditionnelle des phases I, II et III, en augmentant la complexité, en se basant sur différents modèles de réponse immunitaire (68). Une innovation dans la conception des essais cliniques permettrait de développer l'efficacité et d'optimiser les résultats obtenus chez le patient. Pour les essais préliminaires, l'inclusion des patients peut se baser sur des critères histologiques selon le type de tumeurs par exemple, via des biomarqueurs de sélection en incluant les patients positifs aux biomarqueurs, avec un test diagnostique complémentaire adapté à l'objectif de l'essai et un délai d'exécution raisonnable pour les résultats (61).

La recherche académique pour la détermination des biomarqueurs prédictifs de la toxicité et de l'efficacité (70) chez les patients répondant aux traitements doit être développée pour une meilleure performance des techniques de recherche, une systématisation des tests exploratoires avant la prescription d'un traitement d'immunothérapie (8). L'identification de biomarqueurs retrouvés à la surface des cellules tumorales doit être optimisée pour la mise au point d'immunothérapies appliquées à un grand nombre de patients (57). Parmi les biomarqueurs on peut retrouver le rétrécissement tumoral. Les tests pour identifier les biomarqueurs devraient être documentés dans les dossiers d'enregistrement pour définir la population de patients pour lesquelles ces thérapies sont les plus bénéfiques (57), le but étant de cibler une séquence spécifique retrouvée exclusivement à la surface des cellules tumorales, reconnue comme néo-antigène ou antigène spécifique des tumeurs. L'identification des antigènes spécifiques des tumeurs permettrait d'avoir une efficacité accrue pour les traitements avec des dommages minimisés pour les cellules saines. L'identification de marqueurs complémentaires aiderait à relever le défi posé par l'hétérogénéité des tumeurs en ciblant plusieurs types d'antigènes pour une attaque robuste contre la tumeur entière (71). Les biomarqueurs peuvent s'élargir au microenvironnement tumoral. Des prélèvements tumoraux peuvent être réalisés pour analyser le profil d'expression des composants immunologiques présents dans le microenvironnement tumoral et évaluer le lien avec la réponse au traitement. Plusieurs techniques peuvent être utilisées pour détecter les cellules immunitaires infiltrant les tumeurs parmi lesquelles : l'immunohistochimie (IHC), l'hybridation par fluorescence in situ (FISH), l'analyse bio-informatique des données du transcriptome via des micro-puces d'ARN et de séquençage d'ARN, l'imagerie fonctionnelle pour détecter plus spécifiquement les lymphocytes T en utilisant des sondes TEP (tomographie par émission de positons) (70).

Des essais adaptatifs appliqués à l'immuno-oncologie nécessitent davantage de ressources investies, un nombre restreint de patients et de nombreux essais exploratoires de courte durée (57). Le choix de la dose adéquate implique de passer d'une conception traditionnelle consistant à augmenter la dose à une conception parallèle (doses multiples en même temps). Des essais de phase I de grande envergure avec suivi à long terme peuvent permettre d'explorer à la fois le dosage et l'activité (55). Des essais cliniques évaluant à la fois des traitements immuno-oncologiques d'entretien ou

d'immunothérapies adjuvantes de courte durée par rapports à des essais plus longs peuvent être appliqués pour lever l'incertitude sur la durée du traitement et la posologie et notamment pour les thérapies combinatoires qui font défauts. Des biomarqueurs pharmacodynamiques peuvent être utilisés dans les tissus de substitution ou les tissus sains s'ils peuvent fournir des preuves sur le mécanisme d'action. Une planification et utilisation judicieuse des cohortes d'expansion avec des objectifs clairs, des études de gamme de doses pour affiner la RP2D peuvent être mises en œuvre. Les médicaments ou combinaisons de médicaments pouvant faire l'objet d'une procédure d'approbation accélérée doivent être identifiés. Il est aussi important de mobiliser les patients et les groupes de défense des droits des patients pour prendre en compte leurs points de vue et répondre à leurs attentes. Pour les essais de phase tardive, l'hypothèse de recherche doit être définie et prendre en compte, l'ampleur de l'effet considéré comme cliniquement significatif. Il faut aussi déterminer les paramètres d'évaluation les plus pertinents comme avec la PFS médiane ou OS, avec une analyse des points de repères (ex : taux de survie global à 1 ans) (61). Milestones Survival et Treatment free survival (survie sans traitement) peuvent être pris en considération pour évaluer l'efficacité (65).

Ajuster les critères d'évaluation clinique à l'activité biologique de l'immuno-oncologie, pour évaluer l'efficacité avec davantage de précision est nécessaire (56). L'évaluation des bénéfices thérapeutiques requiert d'aller au-delà de la médiane de survie globale et de prendre en considération la survie globale moyenne (8)(55). L'incertitude quant à l'efficacité et à l'innocuité, particulièrement à moyen et à long terme, peut être dissipée par un plus long suivi après l'approbation (55). La survie sans progression normalement mesurée sur 6 mois n'est pas adaptée à l'immuno-oncologie en raison de plus longues durées de survie chez les patients (8)(55). Trouver des mesures alternatives pouvant être évaluées tôt dans le développement clinique et pour prédire la survie reste une priorité (57)(61). Il est important de prendre en compte la perspective du patient bien souvent sous-représentée en immuno-oncologie. En ce sens, il faudrait mobiliser davantage de patients et impliquer leur groupe de défense afin de prendre en compte leur point de vue, et de répondre à leurs attentes (57)(61). Parmi les outils de mesure prenant en compte la perspective du patient, on retrouve : les résultats rapportés par les patients (PROs) avec la qualité de vie liée à la santé (HRLQoI), le fardeau symptomatique, l'adhérence au traitement, la satisfaction du traitement, la sécurité à long terme et la

qualité de survie (61). Pour la qualité de vie applicable à l'immuno-oncologie, on retrouve par exemple : l'EQ-5D non spécifique de la cancérologie, l'EORTC QLQ-C30 spécifique de la cancérologie, l'EORTC QLQ-LC13 spécifique du cancer du poumon, l'EORTC QLQ-H&N35 spécifique du cancer de la tête et du cou et le FKSI-DRS spécifique du cancer du rein (70).

Afin d'analyser ces modèles atypiques de réponse propres à l'immuno-oncologie, divers critères ont été proposés pour définir l'efficacité à commencer par les critères dérivés de l'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST) ainsi que de l'immunité et des critères de la WHO, parmi lesquels les critères de réponse immunitaire (irRC), les critères d'évaluation de la réponse immunitaire dans les tumeurs solides (irRECIST, iRECIST) et les critères d'évaluation de la réponse immunitaire modifiée dans les tumeurs solides (imRECIST).

Ces critères se différencient suivant la mesure de la charge tumorale et si cette dernière est calculée suivant la somme des plus longs diamètres (unidimensionnel) ou la somme de produits. Aucun critère d'intervention propre à l'immuno-oncologie n'a été adopté de façon uniforme, il est donc nécessaire de mentionner et de préciser les critères qui ont été utilisés par le développeur et la raison de leur utilisation. Afin de reporter la cinétique des immunothérapies anti-cancéreuses, les spider plots (graphiques de tendance linéaire qui présentent les changements individuels des mesures de la tumeur dans le temps par rapport à la charge tumorale de base) ou swimmer plots (diagrammes à bars horizontales qui présentent les changements de réponses chez le patient au traitement au cours de l'étude) peuvent être inclus en complément des waterplots (graphiques à barres verticales) qui reportent exclusivement les meilleures réponses globales (72)(73). Ces diagrammes ont l'avantage de documenter la cinétique d'évolution de la charge tumorale et de l'efficacité dans le temps pour les essais non-randomisés. Il est également essentiel de rapporter la progression avec la proportion de patients concernée et sa durée moyenne. Il est important dans un premier temps, d'évaluer l'incidence des pseudo-progressions, de distinguer les patients présentant une réelle progression de patients présentant une pseudo-progression afin d'éviter d'exposer les patients à des traitements inefficaces qui peuvent être associés à des effets indésirables. Les investigateurs doivent déclarer le nombre total de patients qui sont traités au-delà de la progression et leurs résultats. Plus précisément ces informations doivent inclure le nombre de patients traité

au-delà de la progression qui ont eu une réponse tumorale mais dont la progression a été confirmée par scan. La durée médiane de traitement au-delà de la progression avant que le traitement ne soit interrompu en conséquence de la progression, ainsi que les nouvelles toxicités qui sont apparues ou qui existent déjà, qui se sont aggravées lorsque le patient a été traité au-delà de la progression initiale doivent être documentées. La survie sans progression et survie globale peuvent être rapportées via une analyse de Kaplan-Meier, la méthodologie des points de repère peut être appliquée pour la corrélation de la survie sans progression ou de la survie globale avec le statut de réponse (62).

Deux approches principales peuvent être utilisées pour accélérer le développement clinique. La première approche se base sur des essais de phase II à un bras ou de petite taille de phase II, d'autres reposent sur le passage transitoire d'essais de phase I avec une phase d'expansion avec des cohortes multiples en évaluant le taux de réponse tumoral (ORR), afin d'accélérer l'autorisation de mise sur le marché. L'indice thérapeutique du nouveau médicament doit être favorable par rapport au comparateur pour la population de patients considérée. L'autre approche consiste à comparer directement les résultats obtenus pour les essais cliniques de phase II randomisés et des essais cliniques de phase III contrôlés et randomisés et de mesurer les bénéfices thérapeutiques via la survie sans progression ou la survie globale. Des estimations de la survie avec des modèles à risques non proportionnels sont considérées comme étant les plus appropriées pour reporter les résultats d'essais cliniques (61).

Concernant la toxicité, les événements indésirables sont moins connus et les nouveaux traitements présentent des avantages et des risques potentiels pour la vie du patient, ils sont également plus durs à prévoir (55).

De nombreuses réactions immunogènes peuvent survenir avec les immunothérapies anticancéreuses (ex : immunogénicité causée par de nouveaux épitopes avec les anticorps bispécifiques) (33). Ces réactions immunogènes ont des conséquences sur la pharmacocinétique, l'efficacité et l'innocuité du médicament (38). Bien que dans la majorité des cas ces réactions immunitaires restent sans gravité, elles peuvent néanmoins dans certains cas entraîner des effets graves et néfastes pour le patient. Une

réaction immunitaire non désirée peut être influencée par de nombreux facteurs relatifs à la maladie, au médicament (produit et procédé utilisé), au patient (sexe, âge, antécédents, facteurs génétiques), au traitement (voie d'administration, autres traitements suivis...) (32). Les effets secondaires retrouvés pour les protéines thérapeutiques sont : les réactions hyper aiguës / aiguës avec des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes (type 1) avec une hypotension grave, un bronchospasme, un œdème laryngé ou pharyngé, une respiration sifflante et/ou urticaire (38).

On retrouve également des réactions d'hypersensibilité de type retardé (à médiation par les lymphocytes T) et des réactions à médiation par un complexe immunitaire et par auto-immunité, dans les cas les plus graves : réactivité croisée avec un homologue endogène (38).

Il existe aussi un risque de présence d'impuretés pouvant survenir lors de la fabrication et un risque potentiel de toxicité pour le patient (38).

Ainsi la tolérance ou les risques du patient ainsi que leur profil clinique doivent être pris en compte. Des suivis plus longs post-traitement peuvent être également mis en place pour renseigner la toxicité sur le long terme (65). Il est nécessaire de définir la marge de tolérance pour le traitement au-delà de la progression RECIST, de recueillir des données sur la survie à long terme et la toxicité, compte tenu de la possibilité d'effets tardifs de l'immunothérapie. Il est également important de justifier la dose initiale chez l'homme et de prévoir le risque de toxicité aiguë, comme le syndrome de libération des cytokines, en se basant sur le profil pharmaceutique et des données non-cliniques. Il est nécessaire de décrire les effets secondaires à médiation immunitaire résultant de l'auto-immunité, en justifiant la nécessité d'une intervention en cas d'effets secondaires, en documentant l'apparition d'un effet indésirable et sa prise en charge. Il est aussi important de choisir une méthode d'augmentation de la dose adaptée en tenant compte des données non cliniques ou des données cliniques existantes pour la même classe de médicaments, le risque de fenêtre thérapeutique étroite et de toxicité aiguë. Il faut aussi déterminer le besoin de patients sentinelles dans chaque cohorte selon le risque de toxicité aiguë tel que le syndrome de libération des cytokines. Il est aussi nécessaire de

définir la toxicité dose-limitante (TLD) et les délais d'évaluation pour la TLD, la dose recommandée de phase 2 (RP2D) en tenant compte de la toxicité tardive ou retardée. Pour les essais préliminaires, il faut reporter les effets indésirables relatifs au traitement et liés au système immunitaire avec leur survenu et durée, y compris la nécessité d'une intervention (ex : administration de corticostéroïdes). Il faut aussi veiller à étudier la pharmacocinétique à des moments appropriés pour évaluer le comportement pharmacologique du médicament et des métabolites pertinents (61). L'approche pour évaluer la toxicité via la DLT est appropriée pour les chimiothérapies cytotoxiques qui généralement ont des DLT observables dès le début du traitement, ce qui n'est pas le cas pour l'immuno-oncologie où la toxicité aigüe qui est une représentation complète de la tolérabilité au traitement n'est pas directement observable. Ces nouveaux agents sont administrés sur de longues périodes de temps, ce qui entraîne la survenue d'effets indésirables liés au système immunitaire en dehors d'une fenêtre d'évaluation à court terme. Par conséquent, l'évaluation de la dose appropriée en se basant sur des DLT à partir des données de toxicité de cycle 1 sont jugées insuffisantes pour l'immuno-oncologie. Une possibilité est d'étendre la fenêtre d'évaluation des DLT. Davantage d'informations doivent être incluses pour évaluer la toxicité, une des méthodes les plus connues pour inclure la toxicité tardive est le time-to-event continual reassessment method (TITECRM). Cette méthode a recours à un modèle statistique qui prend en compte la relation dose-toxicité en intégrant les toxicités observées et en tenant compte de la proportion de participants ayant terminé le suivi sans toxicité particulière. Cette technique utilise toutes les données disponibles pour déterminer la dose du participant suivant et identifier la dose maximale tolérée (74).

En l'absence d'une DLT, elle pondère chaque patient entré par la proportion de l'observation complète, la période pendant laquelle il/elle a été observé(e) (67).

Concernant la toxicité des immunothérapies anti-cancéreuses, elle est réversible et peut être supprimée par une immunosuppression à l'aide de corticostéroïdes et/ou d'autres agents immunosuppresseurs tels que le mycophénolate mofétil et les antagonistes du facteur alpha de nécrose tumorale (ex : infliximab). Les investigateurs lors des essais doivent rapporter séparément les diagnostics cliniques de toxicité des immunothérapies anti-cancéreuses, des données de symptômes associés. Afin de mieux refléter les diagnostics cliniques de toxicité liés aux immunothérapies anti-cancéreuses, le National

Cancer Institute (NCI) a récemment mis à jour les critères de terminologie commune pour les événements indésirables v5.0 (CTCAE) afin de clarifier le concept de symptômes et données nécessaires pour diagnostiquer les effets secondaires liés à l'immuno-oncologie. Les "effets indésirables liés au système immunitaire" (irAE) ou les "événements indésirables d'intérêt particulier" (AEOSI) sont les plus communément utilisés pour décrire les diagnostics cliniques de toxicité des immunothérapies anti-cancéreuses. Une note spécifique de sévérité doit être appliquée à chaque catégorie d'événement indésirable recueilli dans le cadre d'un essai clinique. Documenter la toxicité par catégorie spécifique avec des grades de 1 à 4 optimisera l'efficacité de la valeur des informations disponibles sur la toxicité, le profil des thérapies immuno-oncologiques. Les organisations professionnelles telles que le National Comprehensive Cancer Network, SITC et ASCO ont publié des lignes directrices sur la gestion de la toxicité des immunothérapies anti-cancéreuses. On retrouve des lignes directrices spécifiques de la gestion de la toxicité pour les thérapies par lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques et d'autres thérapies cellulaires par transfert adoptif sont également fournies en raison de leur toxicité peu commune. Déterminer le moment de l'apparition et de la résolution de la toxicité permet de déterminer la durée de la toxicité. Les swimmersplots utilisés peuvent être améliorés pour saisir le moment de l'apparition de la toxicité et la durée de la toxicité par rapport au moment où le traitement a été administré (62).

Une approche personnalisée pour surmonter les barrières moléculaires et barrières physiques peut être appliquée. En raison de la nature hétérogène de nombreuses tumeurs, dotées d'une pathophysiologie unique, une prise en charge personnalisée peut être une solution pour améliorer le taux de réponse à l'immunothérapie anti-cancéreuse (71). L'état mutationnel du cancer peut être utilisé pour évaluer la probabilité d'un résultat positif pour la thérapie envisagée. Les outils prédictifs actuels pour anticiper la réponse au traitement peuvent être : la caractérisation des niveaux d'expression PDL1 sur une tumeur ou les cellules immunitaire par immunohistochimie (61)(71) afin de déterminer si l'inhibition du point de contrôle sera suffisante. Ainsi les individus avec un plus haut taux d'expression des PD-L1 sont plus sensibles au traitement. La diversité du HLA de classe I peut être utilisée pour évaluer le taux de réponse aux patients traités par des thérapies qui impliquent la présentation de l'antigène. La diversité du HLA de classe I peut aussi être utilisée pour déterminer l'efficacité du traitement, car cette diversité au

sein des cellules cancéreuses est associée au taux de réponse au traitement. En effet, un manque de diversité dans le HLA de classe I est lié à une diminution de la survie. Ainsi en caractérisant la diversité du HLA de classe I à la fois de la tumeur et du système immunitaire du patient permet de prédire avec une plus grande précision une réponse positive à un traitement immuno-oncologique. Pour ce qui est de la résistance aux immunothérapies cancéreuses, elles peuvent être vaincues par l'utilisation de thérapies combinées ou via une approche multimodale (71). La priorité pour les thérapies combinées doit être accordée pour les combinaisons ayant le plus haut niveau de preuves scientifiques par additivité et synergie et avec un indice thérapeutique favorable (61). Cela a comme avantage d'augmenter l'efficacité des traitements et de surmonter la nature compensatoire des cellules cancéreuses (71). Il est recommandé que les combinaisons médicamenteuses aient des profils de toxicité qui ne se chevauchent pas dans la mesure du possible étant donné que les effets de toxicité qui se chevauchent peuvent limiter l'escalade des doses combinées (67). De plus, les immunothérapies traditionnellement utilisées sont généralement données comme traitement de deuxième intention. À l'heure actuelle, les immunothérapies ne sont pas proposées comme traitement de première ligne, ce qui les rend difficilement efficaces pour les cas où les patients ont un système immunitaire qui a été affaibli en raison des thérapies conventionnelles données. Une solution serait d'administrer ces immunothérapies plus tôt afin d'obtenir une réponse robuste du système immunitaire. Après l'administration d'une chimiothérapie, en effet, les cellules tumorales résiduelles peuvent ne plus détenir les antigènes ciblés par les immunothérapies. La rééducation ou la diversification du microbiote intestinal peut être favorisée par la prise de probiotiques et en conjonction avec des immunothérapies qui peuvent conduire à un meilleur taux de réponse. Les nanotechnologies pourraient être aussi une alternative pour améliorer l'efficacité de l'immunothérapie (71).

Le choix des comparateurs se base sur l'existence d'un pré-traitement chez le patient et de mutations tumorales. Des thérapies combinées peuvent être utilisées pour augmenter le rapport coût-efficacité (63).

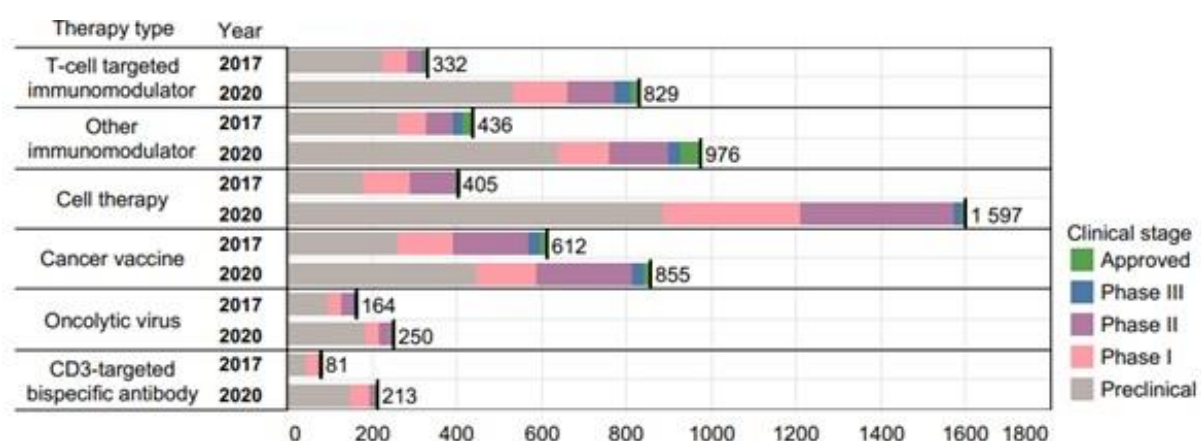
ETAT DES LIEUX : TRAITEMENTS DISPONIBLES

1. Les différentes classes immuno-oncologiques et leurs limitations

Les immunothérapies anti-cancéreuses ont connu une croissance considérable en recherche clinique de 2017 à 2020 avec une croissance de 233 % de substances actives en développement (Phase I, II, III, pré-clinique, autorisé).

Les classes privilégiées en 2020 sont les thérapies cellulaires avec 1 597 substances actives en développement, suivi des immunomodulateurs ciblant les cellules T avec 829 agents, d'autres immunomodulateurs (976), des vaccins anti-cancéreux (855) des virus oncolytiques (250) et des anticorps bispécifiques anti-CD3 (213).

Graphique 1 : Comparaison des substance actives en développement clinique en immuno-oncologie en 2017 et en 2020 (69)



Source: Cancer Research Institute. (n.d). Immuno-Oncology Landscape. <https://www.cancerresearch.org/en-us/scientists/immuno-oncology-landscape>

1.1. Anticorps immunomodulateurs et non inhibiteurs des points de contrôle

1.1.1. Définition et mécanisme d'action

Ce sont des protéines qui ciblent des antigènes ou des marqueurs présents à la surface des cellules cancéreuses (75). Les anticorps monoclonaux ont cette capacité à reconnaître des agents pathogènes et des cellules cancéreuses en détectant les antigènes exprimés à leur surface pour ensuite détruire les particules étrangères ou malignes. Les scientifiques sont désormais capables de synthétiser en laboratoire de multiples copies d'anticorps monoclonaux spécifiques d'un antigène (76). Les anticorps monoclonaux peuvent lutter contre le cancer de différentes manières. Certains anticorps reconnaissent les antigènes exprimés à la surface des cellules cancéreuses et les marquent pour favoriser leur destruction par le système immunitaire (21)(76). Des anticorps monoclonaux peuvent aussi interférer sur la signalisation cellulaire et bloquer la croissance, la prolifération ainsi que la communication des cellules tumorales. D'autres anticorps monoclonaux s'attachent aux cellules cancéreuses et provoquent leur apoptose.

Les anticorps sont aussi impliqués dans la prévention de la prolifération des cellules tumorales, la destruction de la membrane cellulaire, l'inhibition de la croissance des vaisseaux sanguins afin de lutter contre le cancer en agissant sur la signalisation cellulaire. Ils peuvent également être utilisés pour administrer des agents anti-cancéreux (21)(75)(76). L'étape cruciale au développement de ces thérapies est l'identification de l'antigène d'intérêt (76). Mais cette étape reste particulièrement délicate en raison de la capacité hautement mutagène des cellules cancéreuses. Pour cette raison, la thérapie par anticorps monoclonaux s'est révélée plus efficace, pour des cancers à potentiel mutagène limité (76).

Les anticorps monoclonaux peuvent être catégorisés en trois groupes : les anticorps monoclonaux nus, les anticorps monoclonaux conjugués et les anticorps monoclonaux bispécifiques (14).

Les anticorps nus sont les plus couramment utilisés pour traiter le cancer, ils agissent en stimulant la réponse immunitaire du patient contre les cellules tumorales en servant de marqueur pour leur destruction par les effecteurs de l'immunité (14). Parmi les anticorps monoclonaux nus, on retrouve le trastuzumab qui agit directement sur les cellules cancéreuses et qui, après avoir identifié l'antigène HER2 (retrouvé principalement sur les cellules tumorales du sein et de l'estomac) va bloquer l'antigène. Cela a pour conséquence l'inhibition de la croissance et de la prolifération des cellules tumorales. Les cellules ne sont alors plus en mesure de se développer, de proliférer et de se propager dans l'organisme (76). Certains anticorps se lient aux cellules de l'immunité, les activent pour détruire les cellules cancéreuses ; ce qui est le cas de l'alemtuzumab qui se lie au marqueur CD25 à la surface des lymphocytes, en attirant les cellules de l'immunité pour détruire les cellules cancéreuses.

Les anticorps sont aussi impliqués dans la prévention de la prolifération des cellules tumorales, la destruction de la membrane cellulaire, l'inhibition de la croissance des vaisseaux sanguins afin de lutter contre le cancer en agissant sur la signalisation cellulaire. Ils peuvent également être utilisés pour administrer des agents anti-cancéreux (21)(75)(76). L'étape cruciale au développement de ces thérapies est l'identification de l'antigène d'intérêt (76). Mais cette étape reste particulièrement délicate en raison de la capacité hautement mutagène des cellules cancéreuses. Pour cette raison, la thérapie par anticorps monoclonaux s'est révélée plus efficace, pour des cancers à potentiel mutagène limité (76).

Les anticorps monoclonaux conjugués, aussi nommés anticorps marqués ou chargés sont utilisés pour délivrer des médicaments de chimiothérapie ou des particules radioactives aux cellules cancéreuses (76). Ces anticorps monoclonaux permettent de réduire la toxicité des chimiothérapies ou des radiothérapies systémiques en orientant directement les principes actifs vers le microenvironnement de la tumeur. C'est le cas de l'ibritumomab tiuxétan, un anticorps radiomarqué qui cible l'antigène CD20, présent à la surface des lymphocytes B pour traiter le lymphome.

Parmi les anticorps chimio-marqués, on retrouve le brentuximab vedotin qui est spécifique de l'antigène CD30. Cet antigène est retrouvé sur les lymphocytes, pour

délivrer la chimiothérapie monométhyl auristatine E aux cellules cancéreuses pour le traitement du lymphome. Un autre anticorps chimio-marqué en développement dans le traitement de cancers du sein cible les molécules HER2, il s'agit de l'ado-trastuzumab emtansine. HER2 est une protéine qui régule la prolifération cellulaire et favorise ainsi le développement de cellules cancéreuses. Il s'agit d'un récepteur transmembranaire (77). On retrouve également, les anticorps monoclonaux d'immunotoxine liés à des molécules hautement toxiques, issues de plantes (ex : ricine) ou de bactéries (ex: Pseudomonas, toxine diphtérique) pour détruire les cellules cancéreuses. Cette classe inclut notamment le Combotox® à base de ricine A déglycosylée conjuguée à des anticorps monoclonaux anti-CD22 et CD19 pour le traitement du lymphome B diffus à grandes cellules ainsi que le denileukine difitox autorisé pour le traitement du lymphome cutané à cellules T (78). Il s'agit d'une protéine recombinante constituée de fragments de la toxine diphtérique associée à un fragment de l'interleukine 2 humaine (79).

Enfin les groupes d'anticorps les plus récents, les bispécifiques sont deux anticorps distincts qui ciblent différents antigènes. Le blinatumomab est par exemple capable de se lier à la fois au CD19 pour le lymphome et aux CD3 sur les lymphocytes T.

Avec l'émergence de nouvelles techniques en génie génétique, quatre groupes d'anticorps ont vu le jour : les anticorps de première génération de souris qui ont rapidement été éliminés en raison des mauvais résultats obtenus lors des essais cliniques, avec l'incapacité de ces anticorps à interagir avec les cellules humaines. On retrouve également les anticorps monoclonaux chimériques constitués d'une région constante généralement d'origine humaine, ainsi qu'une région variable dérivant d'anticorps murins. On peut également retrouver des anticorps monoclonaux chimériques non humains qui sont des anticorps monoclonaux hybrides rats-souris, avec une fraction murine constante qui peut se lier à trois cellules tumorales différentes, des lymphocytes T et d'autres cellules accessoires (76). Mais de tels anticorps présentent une plus grande immunogénicité et sont moins efficaces pour interagir avec le système immunitaire de l'homme. En ce sens, des thérapies d'anticorps monoclonaux chimériques, avec un fragment constant d'origine humaine seront privilégiés (76). Les anticorps monoclonaux humains dérivés de souris transgéniques sont reconnus pour être les plus efficaces et les moins immunogéniques (76).

1.1.2. Médicaments sur le marché et en cours développement

Les anticorps monoclonaux permettent de lutter efficacement contre les tumeurs solides ainsi que les tumeurs malignes. Ils diminuent les métastases et augmentent d'une manière générale la survie globale des patients. Les anticorps monoclonaux peuvent être aussi bien utilisés en monothérapie, qu'en thérapie combinatoire (76).

En 1995, le premier anticorps monoclonal, le edrecolomab est autorisé sur le marché contre le cancer colorectal. D'autres traitements se sont développés par la suite, pour les cancers hématologiques et cancers solides avec plus d'une douzaine approuvée par la FDA (14)(76).

Tableau 6 : Liste des anticorps monoclonaux non conjugués approuvés en oncologie par la FDA et l'EMA de 1995 au 21 décembre 2020 (14)(75)(76)(80)(81)(82)

Médicament	DCI	Laboratoire titulaire	Cible thérapeutique	Type	Année d'approbation	Indications principales
Panorex	Edrecolomab	GSK	EpCAM ¹	IgG ₂ murine	1995 (EMA)	Cancer colorectal
Rituxan®/ Mabthera®	Rituximab	Roche	CD20	IgG1 chimérique	1997 (FDA) 1998 (EMA)	Lymphome non hodgkinien
Herceptin®	Trastuzumab	Roche	HER2	IgG1 humaine	1998 (FDA) 2000 (EMA)	Cancer du sein
MabCampath®	Alemtuzumab	Genzyme	CD52	IgG1 humaine	2001 (EMA) 2007 (FDA)	Leucémie myéloïde chronique
Erbitux®	Cetuximab	Merck	EGFR ³	IgG1 chimérique	2004 (EMA, FDA)	Cancer colorectal
Avastin®	Bevacizumab	Roche	VEGF ⁴	IgG1 humaine	2004 (FDA) 2005 (EMA)	Cancer colorectal
Vectibix®	Panitumumab	Amgen	EGFR	IgG2 humaine	2006 (FDA) 2007 (EMA)	Cancer colorectal
Removab®	Catumaxomab	Neovii Biotech	EpCAM/CD3	IgG2 hybride rat-souris	2009 (EMA)	Ascite maligne
Arzerra®	Ofatumumab	Novartis	CD20	IgG1 humaine	2009 (FDA) 2010 (EMA)	Leucémie lymphoïde chronique
Perjeta®	Pertuzumab	Roche	HER2	IgG1 humaine	2012 (FDA) 2013 (EMA)	Cancer du sein
Gazyva®, Gazyvaro®	Obinutuzumab	Roche	CD20	IgG1 humaine	2013 (FDA) 2014 (EMA)	Leucémie lymphoïde chronique
Cyramza®	Ramucirumab	Eli Lilly	VEGFR2 ⁵	IgG1 humaine	2014 (FDA, EMA)	Cancer gastrique

Blincyto®	Blinatumomab	Amgen	CD19, CD3	Anticorps monoclonal bispécifique de murine tandem scFv	2014 (FDA) 2015 (EMA)	Leucémie lymphoblastique aiguë
Darzalex®	Daratumumab	Janssen Biotech	CD38	IgG1 humaine	2015 (FDA) 2016 (EMA)	Myélome multiple
Portrazza®	Necitumumab	Eli Lilly	EGFR	IgG1 humaine	2015 (EMA, FDA)	Cancer du poumon non à petites cellules
Unituxin®	Dinutuximab	United Therapeutics Europe	GD2	IgG1 chimérique	2015 (FDA, EMA)	Neuroblastome
Empliciti®	Elotuzumab	Bristol-Myers Squibb	SLAMF7 ⁶	IgG1 humaine	2015 (FDA) 2016 (EMA)	Myélome multiple
Lartruvo®	Olaratumab	Eli Lilly	PDGFR α ⁷	IgG1 humaine	2016 (FDA, EMA)	Sarcome des tissus mous
Danyelza®	Naxitamab	Y-mAbs Therapeutics	GD2	IgG1 humaine	2020 (FDA)	Neuroblastome de haut risque et maladie ostéomédullaire réfractaire
Margenza®	Margetuximab	MacroGenics	HER2	IgG1 chimérique	2020 (FDA)	Cancer du sein HER2+
Monjuvi®	Tafasitamab	MorphoSys	CD19	IgG1 humaine	2020 (FDA)	Lymphome diffus à grandes cellules B
Sarclisa®	Isatuximab	Sanofi	CD38	IgG1 chimérique	2020 (FDA, EMA)	Myélome multiple

1- EpCAM: molécule d'adhérence des cellules épithéliales ; 2- IgG: immunoglobuline de type G ; 3- EGFR: récepteur du facteur de croissance épidermique ; 4- VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ; 5- VEGFR2: récepteur de type 2 du facteur de croissance vasculaire ; 6- SLAMF7 : glycoprotéine exprimée principalement dans les myélomes multiples ; 7-Facteur de croissance dérivé des plaquettes

Source:

Zhang, H. et al. (2018). Current status and future directions of cancer immunotherapy. *Journal of Cancer - Cancer Research Institute*. (n.d). <https://www.cancerresearch.org/> - Karachi, A. (2016). Current Trends in Cancer Management-Chapter Immunotherapy for Treatment of Cancer. *IntechOpen* - Reichert, JM. (2021). Antibody therapeutics approved or in regulatory review in the EU or US. <https://www.antibodysociety.org/> - European Medicines Agency. (n.d). <https://www.ema.europa.eu/en> - Food and Drug Administration. (n.d). <https://www.fda.gov/>

Tableau 7 : Anticorps monoclonaux conjugués autorisés en oncologie par la FDA et l'EMA de 2000 au 21 décembre 2020 (80)(81)(82)

Médicament	DCI	Laboratoire titulaire	Cible thérapeutique	Type	Année d'approbation	Indications principales
Mylotarg®	Gemtuzumab ozogamicin	Pfizer	CD33	IgG4 humaine, N-acétyl-gamma-calichéamicine	2000 (FDA) 2018 (EMA)	Leucémie myéloïde aiguë
Zevalin®	Ibritumomab tiuxetan	Biogen IDEC Pharmaceuticals, Schering AG	CD20	IgG1 Murine, [⁹⁰ Y] ¹	2002 (FDA) 2004 (EMA)	Lymphome non hodgkinien
Bexxar®	Tositumomab	Corixa et GSK	CD20	IgG2a Murine, radionucléotide (Iodine131)	2003 (FDA)	Lymphome non hodgkinien
Adcetris®	Brentuximab Vedotin	Takeda	CD30	IgG1-chimérique, monométhyl auristatin E ²	2011 (FDA), 2012 (EMA)	Lymphome de Hodgkin lymphome anaplasique à grandes cellules
Kadcyla®	Ado-trastuzumab emtansine	Roche	Inhibiteur de microtubules, HER2	IgG1 humaine, DM1 ³	2013 (FDA, EMA)	Cancer du sein
Besponsa®	Inotuzumab ozogamicin	Pfizer	CD22	IgG4 humaine, N-acétyl-gamma-calichéamicin diméthylhydrazide	2017 (FDA, EMA)	Hémopathies malignes
Poteligeo®	Mogamulizumab	Kyowa Kirin	CCR4	IgG1 humaine	2018 (FDA, EMA)	Lymphome cutané à cellules T
Lumoxiti®	Moxetumomab pasudotox	AstraZeneca	CD22	IgG1 murine, Pseudomonas exotoxine A	2018 (FDA)	Leucémie à tricholeucocytes
Padcev®	Enfortumab vedotin	Astellas Pharma	Nectin-4, inhibiteur de microtubules	IgG1 humaine, monométhyl auristatin E	2019 (FDA)	Cancer urothélial

Enhertu®	[fam]-trastuzumab deruxtecan	Daiichi Sankyo	HER2	IgG1 humaine, Dxd inhibiteur de la topo-isomérase I	2019 (FDA)	Cancer du sein HER2+
Polivy®	Polatuzumab vedotin	Roche	CD79b	IgG1 humaine, monométhyl auristatin E	2019 (FDA) 2020 (EMA)	Lymphome diffus à grandes cellules B
Blenrep®	Belantamab mafodotin	GSK	BCMA	IgG1 humaine, mcMMAF ⁴	2020 (FDA, EMA)	Myélome multiple
Trodelvy®	Sacituzumab govitecan	Immunomedics	TROP-2 ⁶	IgG1 humaine, irinotecan analogue ⁵	2020 (FDA)	Cancer du sein triple négatif

1- [⁹⁰Y] : yttrium 90 ; 2- Monométhyl auristatin E : agent antinéoplasique synthétique ; 3- DM1 : inhibiteur de microtubule ; 4- mcMMAF : maleimidocaproyl monométhyl auristatin F ; 5-irinotecan : inhibiteur de la topo-isomérase 1 ; 6-TROP-2 : marqueur de surface des cellules du trophoblaste humain

Source: Reichert, J.M. (2021). Antibody therapeutics approved or in regulatory review in the EU or US. <https://www.antibodysociety.org/> - European Medicines Agency. (n.d). <https://www.ema.europa.eu/en> - Food and Drug Administration. (n.d). <https://www.fda.gov/>

A compter du 1er janvier 2021, 371 anticorps monoclonaux, inhibiteurs de points de contrôle (décrits plus en détails dans la partie 1.2) inclus sont en cours d'essai clinique, dont 79 en phase II et 18 en phase III. Les nouveaux anticorps les plus fréquemment étudiés et qui ne relèvent pas des inhibiteurs des points de contrôle sont les anticorps anti-ADN, les anticorps de la ribonucléotide réductase, les anti-tubuline et les anti-thymidylate synthase. Ces études incluent la prise en charge, par ordre décroissant, du cancer de la vessie suivi du cancer du rein, du cancer du poumon et du cancer de la tête et du cou (75).

1.1.3. Limitation de ces thérapies

L'administration d'anticorps monoclonaux peut entraîner des réactions anaphylactiques aiguës à médiation IgE ainsi que des réactions anaphylactoïdes (réaction allergique qui ne nécessite pas d'anticorps IgE) contre les anticorps monoclonaux. Cela peut également engendrer une faiblesse, des maux de tête, des frissons, de la fièvre, de l'hypotension, une dermatite, une cardiotoxicité, une maladie du sérum, un syndrome de libération des cytokines ainsi qu'un syndrome de lyse tumorale. Ces réactions peuvent être

accompagnées de réactions locales cutanées au point d'injection et dans les cas les plus graves d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique qui peut être létale.

Une immunodéficience acquise peut être également observée due à l'élimination du ligand cible de l'anticorps monoclonal. Cela peut entraîner le développement d'une maladie infectieuse avec le risque de réactivation d'une tuberculose latente pour les thérapies ciblant les cytokines pro-inflammatoires TNF α . Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive ont également été rapportés. Il s'agit d'une maladie démyélinisante qui progresse rapidement et peut être létale. La survenue de la maladie est la conséquence d'une réactivation d'une infection latente au niveau du système nerveux central par le virus John Cunningham. Des troubles de la fonction plaquettaire et thrombotique ont également été rapportés avec des cas de thrombocytopénies aiguës graves. Ces thérapies présentent aussi un risque de toxicité auto-immune. Cela peut survenir à l'encontre de cellules non malignes qui présentent les mêmes antigènes associés à la tumeur. Cela peut également avoir lieu contre des cellules avec d'autres antigènes (21). Les réactions auto-immunes peuvent entraîner le développement d'une maladie sous-jacente comme un lupus, une affection cutanée, systémique avec des vascularites, néphrites et syndromes démyélinisant. D'autres affections auto-immunes impliquent des maladies de la thyroïde, des colites auto-immunes, une contribution à la progression des tumeurs (14)(83).

1.2. Inhibiteurs des points de contrôle

1.2.1. Définition et mécanisme d'action

Ce sont des immunomodulateurs et anticorps monoclonaux qui activent les lymphocytes en agissant comme des antagonistes des points de contrôle du système immunitaire. Les inhibiteurs des points de contrôle sont aussi des agonistes des voies de signalisation co-stimulatrices des lymphocytes T (21)(75).

Les points de contrôle immunitaires sont des récepteurs inhibiteurs impliqués dans la régulation de l'activation des lymphocytes T et l'immunité anti-tumorale (14)(76). Lors

du processus tumoral, les lymphocytes T sont constamment stimulés par un antigène, ce qui entraîne une détérioration progressive de leur fonction avec une perte de la capacité de production des cytokines. Cette détérioration s'accompagne d'une augmentation de l'expression des récepteurs inhibiteurs, d'un défaut d'activation des lymphocytes T et de la libération de cytokines (76).

Ces inhibiteurs de points de contrôle sont des molécules retrouvées sur les cellules immunitaires. Elles se lient à leur ligand, qui est exprimé par des cellules saines. Cette liaison au ligand leur permet de reconnaître les cellules saines comme non pathogène et d'empêcher l'activité du système immunitaire contre ses propres tissus. Mais certaines cellules tumorales peuvent exprimer des ligands des points de contrôle, ce qui les aide à échapper à leur reconnaissance ainsi qu'à leur élimination par le système immunitaire. Par blocage de ces points de contrôle immunitaires, les cellules de l'immunité obtiennent une réponse robuste contre de nombreux cancers en ciblant les voies inhibitrices (76).

On retrouve comme cible d'intérêt de ces thérapies les molécules de surface des lymphocytes T : CTLA-4, PD-1, l'immunoglobuline à cellules T et la molécule 3 contenant le domaine de la mucine (Tim-3) ainsi que le gène d'activation lymphocytaire 3 (LAG-3). Ces molécules sont des cibles intéressantes pour lever l'inhibition du système immunitaire induit par les tumeurs et permettent aux lymphocytes T cytotoxiques d'attaquer à nouveau les cellules cancéreuses pour les détruire (14)(76).

Les anti-CTLA-4 ciblent un récepteur co-inhibiteur des lymphocytes T qui empêche leur activation. Lorsque les lymphocytes T sont activés, les cellules présentatrices d'antigènes présentent l'antigène sur les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) aux lymphocytes T. Lors de cette phase d'activation, les molécules B7-1 ou B7-2 des cellules présentatrices de l'antigène se lient aux CD28 des lymphocytes T. Les signaux TCR et costimulateurs B7-CD28 induisent une activation complète des lymphocytes T qui entraîne la libération de cytokines par ces lymphocytes activés. CTLA-4 délivrent des signaux inhibiteurs et est exprimé par les lymphocytes T avec une plus grande affinité pour se lier à B7 qu'à CD28. CTLA-4 se lie à B7 et génère un signal inhibiteur lors de l'activation des lymphocytes T. L'inhibition des CTLA-4 permet d'éviter le blocage de

l'activation des lymphocytes T ainsi que l'induction d'une tolérance immunitaire par les cellules tumorales (76).

Les anti-PD-1 et PD-L1 ciblent la voie de signalisation PD-L1/PD-1. Le récepteur PD-1 ainsi que son ligand PD-L1 sont impliqués dans la mort cellulaire programmée. Ils ont tous les deux pour fonction d'empêcher une inflammation excessive afin de protéger les tissus sains par induction d'une tolérance immunitaire et d'inhiber l'activation des lymphocytes T. L'inhibition de ces molécules permet ainsi de maintenir la fonction des lymphocytes T pour éliminer les cellules tumorales. Si l'inhibition des points de contrôle des PD-L1 et PD-1 s'est révélée efficace pour le traitement de nombreuses tumeurs, il est encore actuellement difficile de savoir si le blocage du PD-1 sur les lymphocytes T ou du PD-L1 sur les tumeurs sont plus efficaces pour le traitement du cancer. Différents facteurs vont influencer l'efficacité à savoir le type de tumeur, le nombre de mutations et la présence de métastases (76).

1.2.2. Médicaments sur le marché et en cours de développement

Les inhibiteurs des points de contrôle connaissent un grand succès pour le traitement du mélanome, avec l'ipilimumab qui a été le premier médicament approuvé par la FDA en 2011. Il s'agit d'un anticorps, inhibiteur du récepteur co-inhibiteur CTLA-4 (14)(76).

Deux anticorps anti-PD-1 ont par la suite été autorisés en 2014, il s'agit du pembrolizumab et du nivolumab pour le traitement du mélanome métastatique. En 2015, une indication supplémentaire pour le nivolumab a été reconnue pour le cancer du poumon avancé ou cancer du poumon métastatique squameux ainsi que du cancer du poumon à petites cellules, puis pour le lymphome de Hodgkin en 2016 (14).

Trois inhibiteurs des points de contrôle PD-L1 ont été approuvés par la FDA et l'EMA jusqu'en avril 2020 à savoir l'atezolizumab en 2016 et 2017 (14), pour le traitement des carcinomes pulmonaires métastatiques non de petite taille ainsi que des carcinomes urothéliaux métastatiques résistant aux traitements par cisplatine. L'avelumab en 2017 pour le traitement des métastases et des carcinomes à cellules de Merkel résistants aux

chimiothérapies. Enfin on retrouve le durvalumab autorisé en 2017 et 2018 pour le carcinome urothélial et le cancer du poumon non à petites cellules (14)(22).

Tableau 8 : Inhibiteurs des points de contrôle avec leur cible thérapeutique, autorisés de 2011 à avril 2020 par la FDA et l'EMA (81)(82)(84)

Médicament	DCI	Laboratoire titulaire de l'AMM	Cible thérapeutique	Type	Année d'approbation	Indications principales
Yervoy®	Ipilimumab	Bristol-Myers Squibb	CTLA-4	IgG1 humaine	2011 (FDA, EMA)	Mélanome, carcinome à cellules rénales
Keytruda®	Pembrolizumab	Merck & Co	PD-1	IgG4	2014 (FDA) 2015 (EMA)	Mélanome avancé
Opdivo®	Nivolumab	Bristol-Myers Squibb	PD-1	IgG4 humaine	2014 (EMA, FDA)	Mélanome métastatique ou non résecable, cancer bronchique non à petites cellules, carcinome à cellules rénales, lymphome de Hodgkin, cancer épidermoïde de la tête et du cou, carcinome urothélial
Tecentriq®	Atezolizumab	Roche, Genentech	PD-L1	IgG1 humaine (à Fc modifié)	2016 (FDA) 2017 (EMA)	Carcinome urothélial, cancer bronchique non à petites cellules
Bavencio®	Avelumab	Merck KGaA	PD-L1	IgG1 humaine	2017 (FDA, EMA)	Carcinome à cellules de Merkel
Imfinzi®	Durvalumab	AstraZeneca, Med Immune	PD-L1	IgG1 humaine	2017 (FDA) 2018 (EMA)	Carcinome urothélial, Cancer du poumon non à petites cellules
Libtayo®	Cemiplimab	Regeneron, Sanofi	PD-1	IgG4 humaine	2018 (FDA) 2019 (EMA)	Carcinome épidermoïde cutané

Source: European Medicines Agency. (n.d). <https://www.ema.europa.eu/en> - Food and Drug Administration. (n.d). <https://www.fda.gov/> - Drugs.com

Les inhibiteurs des points de contrôle PD-1/PD-L1 ont triplé en trois ans, pour atteindre 4 400 essais cliniques (3 674 sont en cours) en septembre 2020. Une forte croissance est observée avec 1 358 en plus entre 2019 et 2020. 90 % des nouveaux essais commencés en 2020 avec des inhibiteurs de points de contrôle sont combinés à d'autres thérapies. Les inhibiteurs des points de contrôle PD-1/PD-L1 incluent en septembre 2020 par ordre décroissant d'essais interventionnels : le pembrolizumab (1199), le nivolumab (1078), le durvalumab (458), l'atezolizumab (390), l'avelumab (198) et le cemiplimab (47). Les 1 030 restant concernent d'autres PD-1/PD-L1 inhibiteurs des points de contrôle.

Tableau 9 : Inhibiteurs des points de contrôle en cours de développement en 2019(85)

Médicament	Laboratoire titulaire	Cible thérapeutique	Phase de développement	Nombre d'essais	Indications
MP321/Eftilagimod alpha	Immup	LAG-3 ¹	I-II	11	Carcinome rénal métastatique, cancer du sein métastatique, mélanome métastatique, cancer avancé : pancréas, mélanome, tumeurs solides, cancer du poumon, de la tête et du cou
Relatlimab /BMS986016	Bristol-Myers Squibb	LAG-3	I-II	18	Glioblastome récurrent, cancer gastro-oesophagien, tumeur associée à des virus, tumeurs solides/chordomes/RCC ² /hémopathie maligne/NSCLC ³ /GC ⁴ /CRC ⁵ avancés, mélanome
LAG525	Novartis	LAG-3	I-II	5	TNBC ⁶ , tumeurs solides/hémopathies malignes, mélanomes avancés
MK-4280	Merck	LAG-3	I-II	4	Tumeur solide/NSCLC/hémopathie maligne
REGN3767	Regeneron	LAG-3	I	1	Cancer avancé
TSR-033	Tesaro	LAG-3	I	1	Tumeur solide avancée

BI754111	Boehringer Ingelheim	LAG-3	I-II	6	Néoplasme, tumeur solide/NSCLC/HNSC C ₇ avancés
Sym022	Symphogen	LAG-3	I	1	Tumeur solide avancée, lymphome
FS118	F-Star	LAG-3	I	1	Malignité avancée
MGD013	MacroGenics	LAG-3	I	1	Tumeur avancée
TSR-022	Tesaro	TIM-3 ¹¹	I-II	3	Tumeur solide avancée
MBG453	Novartis	TIM-3	I-II	4	Malignité avancée, AML ⁸ ou MDS ⁹ à haut risque, GBM ¹⁰
Sym023	Symphogen	TIM-3	I	2	Tumeur solide avancée, lymphome
INCAGN2390	Incyte	TIM-3	I	1	Malignité avancée
LY3321367	Eli Lilly and Company	TIM-3	I	2	Tumeur solide avancée
BMS-986258	Bristol-Myers Squibb	TIM-3	I-II	1	Tumeur solide avancée
SHR-1702	Jiangsu HengRui	TIM-3	I	1	Tumeur solide avancée
RO7121661	Roche	TIM-3	I	1	Tumeur solide avancée
MK-7684	Merck	TIGIT ¹²	I	1	Tumeur solide avancée
Etigilimab /OMP-313 M32	OncoMed	TIGIT	I	1	Tumeur solide avancée
Tiragolumab / MTIG7192A /RG-6058	Genentech	TIGIT	I-II	2	Tumeur solide avancée
BMS-986207	Bristol-Myers Squibb	TIGIT	I-II	1	Tumeur solide avancée
AB-154	Arcus Biosciences	TIGIT	I	1	Malignité avancée
ASP-8374	Potenza	TIGIT	I	2	Tumeur solide avancée
JNJ-61610588	Johnson & Johnson	VISTA ¹³	I	1	Tumeur solide avancée
CA-170	Curis	VISTA	I	1	Tumeur solide avancée et lymphome

Enoblituzumab /MGA271	MacroGenics	B7-H3	I-II	5	Tumeur solide avancée, cancer de la prostate
MGD009	MacroGenics	B7-H3	I	2	Tumeur solide avancée
1I-8H9 /omburtamab	Y-mAbs	B7-H3	I-III	4	DSRCT, CNS avancé ou cancer leptoménigé, neuroblastome du SNC, gliome

1- LAG-3: gène d'activation des lymphocytes 3 ; 2- RCC: carcinome des cellules rénales ; 3- NSCLC: carcinome pulmonaire non à petites cellules ; 4- GC: carcinome gastrique ; 5- CRC: cancer colorectal ; 6- TNBC: cancer du sein triple négatif ; 7- HNSCC: carcinome épidermoïde de la tête et du cou ; 8-AML: leucémie myéloïde aiguë ; 9-MDS: syndrome myélodysplasique ; 10-GBM: glioblastome ; 11- TIM-3: immunoglobuline des cellules T et mucine contenant la protéine 3 ; 12- TIGIT: immunorécepteur des cellules T avec domaines Ig et ITIM ; 13- VISTA: suppresseur de type immunoglobuline à domaine V de l'activation des lymphocytes T

Source : Qin, S. et al. (2019). Novel immune checkpoint targets: moving beyond PD-1 and CTLA-4. Molecular Cancer

1.2.3. Limitation de ces thérapies

Ces thérapies agissent sur les points de contrôle du système immunitaire et peuvent ainsi entraîner une perturbation de l'homéostasie immunitaire, en générant un plus grand nombre de lymphocytes T autoréactifs qui peuvent attaquer les cellules saines (21).

L'usage de ces thérapies nécessite une étroite surveillance du patient en raison de la sévérité des effets secondaires. On retrouve comme effets indésirables : des diarrhées, des nausées et vomissements, des éruptions cutanées, des troubles endocriniens, hépatiques, et moins fréquemment retrouvés, des effets secondaires de type inflammatoire (14)(76). Dans les cas les plus graves, un risque vital pour le patient peut être rapporté, avec la nécessité d'interrompre le traitement. Même si les réactions immunitaires sont mieux tolérées que les chimiothérapies, leur usage nécessite la prise de médicaments, tels que des corticostéroïdes, pour pallier aux effets secondaires (76).

La complexité du système immunitaire nécessite de réaliser des tests pour surveiller le milieu cellulaire, le phénotype des sous-ensembles cellulaires, les molécules de surface cellulaire responsables des interactions cellule-cellule et les événements de signalisation intracellulaire du système immunitaire afin d'anticiper la réponse immunitaire (14).

1.3. Vaccins contre le cancer

1.3.1. Définition et mécanisme d'action

Les vaccins contre le cancer peuvent être préventifs ou thérapeutiques. Ils stimulent ou rétablissent la capacité de l'organisme à lutter contre le cancer.

Le vaccin préventif prévient le cancer en développement. Cela consiste à inoculer le virus ou la bactérie qui est cancérigène comme l'hépatite B et le papillomavirus humain (HPV). Ces vaccins sont réalisés à base d'antigènes portés par l'agent infectieux (75). Ils sont facilement détectables par le système immunitaire, comme agents étrangers. Le vaccin préventif stimule le système immunitaire par l'administration de cellules cancéreuses entières ou d'antigènes tumoraux (14). Le mécanisme d'action implique l'activation du système immunitaire avec la mobilisation des lymphocytes T pour détruire les cellules cancéreuses (14).

Les vaccins thérapeutiques renforcent le système immunitaire du patient pour interférer avec les cellules tumorales, en stoppant leur croissance et leur prolifération et en tuant les cellules cancéreuses. On retrouve trois classes de vaccins thérapeutiques : les vaccins cellulaires, les vaccins à base de peptides et d'antibiotiques et les vaccins génétiques (14).

Les vaccins sont réalisés à partir de cellules cancéreuses, de protéines, d'ADN, de virus, de bactéries et de petites molécules (75). Des cellules mononucléaires du sang périphérique du patient sont isolées et activées ex-vivo à l'aide d'une protéine de fusion recombinante constituée d'un antigène de la prostate : la phosphatase acide prostatique conjuguée avec des colonies de granulocytes/macrophages et facteurs de stimulation (GM-CSF). Les cellules sont ensuite réadministrées chez le patient pour activer les lymphocytes T spécifiques de l'antigène. Les vaccins, notamment le T-VEC peut provoquer une réponse immunitaire anti-tumorale dans les lésions pour lesquelles il n'y a pas eu d'injection directe (14).

Les vaccins à cellules dendritiques impliquent le prélèvement de monocytes à partir du sang du patient puis leur mise en culture ex-vivo en présence d'une version synthétique des néoantigènes d'intérêt pour former des cellules dendritiques matures porteuses de ces néoantigènes (86). Ces cellules ont une expression du CMH de classe I et II améliorée, ainsi qu'une meilleure expression de molécules co-stimulatrices, avec l'augmentation de la production de cytokines (87).

Les vaccins à peptides sont des peptides contenant la séquence du néoantigène d'intérêt. Ils sont administrés dans l'organisme et ensuite captés par les cellules présentatrices de l'antigène (86).

Les vaccins génétiques (ADN, ARN) consistent en l'administration d'acides nucléiques qui codent pour des néoantigènes. Ils sont transportés par des vecteurs plasmidiques, traduits en protéines et captés par des cellules présentatrices de l'antigène (76)(86). Les vaccins à ADN sont capables d'initier une immunité innée et une immunité humorale selon le site d'administration.

Parmi ces vaccins on retrouve **des virus oncolytiques**, des virus modifiés qui ont la capacité de se répliquer, d'infecter les cellules cancéreuses pour provoquer leur autodestruction. Ces virus ont aussi comme particularité d'attirer l'attention des cellules immunitaires pour ensuite éliminer les cellules cancéreuses (68)(75). Les virus oncolytiques sont des virus atténués, utilisés pour infecter des cellules tumorales et générer une réponse immunitaire de novo ou bien stimuler la réponse immunitaire déjà pré-existante (88).

Ces virus oncolytiques sont généralement génétiquement modifiés pour améliorer le tropisme tumoral et réduire la virulence des cellules hôtes non néoplasiques. Ainsi, les virus oncolytiques ont un effet pro-inflammatoire en favorisant la libération d'antigènes et favorisent leur reconnaissance induite par une réaction immunitaire. Ainsi cela limite le risque d'évasion immunitaire des cellules tumorales. Les virus oncolytiques tirent profit des propriétés tolérogènes des tumeurs et favorisent l'infection virale et la mort cellulaire des cellules non protégées par le système immunitaire (88). Les virus oncolytiques ont un mécanisme d'action avec des effets toxiques à la fois directs et indirects sur les cellules

tumorales. Ils entraînent l'autolyse des cellules cancéreuses, l'affinage des cellules, la destruction de l'apport vasculaire et potentialisent l'action d'autres traitements anti-cancéreux adjuvants. Les cellules tumorales, une fois infectées par le virus oncolytique, peuvent déclencher une réponse immunitaire, via les récepteurs de l'interféron et de type Toll-like par transcription des antigènes qui transitent jusqu'à la surface cellulaire ou sont détectés directement par les composants intracellulaires des récepteurs Toll-like. Les antigènes retrouvés peuvent être la capsid virale, des acides nucléiques ou des protéines. La reconnaissance des cellules immunitaires des cellules infectées par le virus, induit une cascade de signalisation qui utilise les facteurs TNF et IFN ainsi que le gène inducible de l'acide rétinoïque pour stimuler la voie JAK/STAT. Cette voie donne une rétroaction positive à l'IFN pour activer la protéine kinase R. Cette dernière détecte les virus oncolytiques intracellulaires et interrompt la transcription des protéines. Cela a pour conséquence de favoriser l'apoptose et la clairance virale. De plus, les cellules infectées ont une transcription accrue des cytokines ainsi que d'autres peptides de signalisation pro-inflammatoires (88). On retrouve par exemple l'HMGB1, l'ADN viral/cellulaire et la calréticuline qui peuvent être libérés dans le microenvironnement tumoral et entraîner le recrutement de cellules immunitaires. Une régulation sélective des peptides et des ARNs peut également être retrouvée parmi les mécanismes de signalisation antiviraux. Ces réponses ne sont pas observées dans les cellules hôtes non-tumorales. On retrouve aussi des mécanismes de prolifération d'antigènes viraux spécifiques qui perturbent les voies de survie cellulaires, comme on peut l'observer avec le coxsackie virus qui cible le cancer du poumon non à petites cellules, avec l'antigène B3 qui perturbe la voie ERK/MEK (88). Cette voie régule différents processus cellulaires comme la prolifération, la différenciation, le développement, la survie et dans certaines conditions l'apoptose (89).

De nouvelles recherches sont en cours pour le développement de vaccins personnalisés adaptés à chaque patient. Ces vaccins pour leur conception nécessitent une analyse génétique de la tumeur pour identifier les mutations responsables de la présence de certaines protéines sur les cellules cancéreuses. Ainsi, ces informations permettront de développer un vaccin pour cibler des néoantigènes propres aux tumeurs (70).

1.3.2. Médicaments sur le marché et en cours de développement

Des vaccins prophylactiques contre le virus de l'hépatite B et le papillomavirus (HPV) ont été autorisés sur le marché par la FDA (14). Ces vaccins permettent de prévenir des infections virales pouvant être la cause de cancers. Le virus de l'hépatite B peut entraîner une cirrhose, des carcinomes hépatocellulaires chez les personnes souffrant d'infections chroniques. Le HPV, quant à lui, peut être à l'origine de cancers du col de l'utérus, de l'anus, du vagin, de la vulve, de la gorge et peut être impliqué dans la survenue de verrues génitales (14).

Parmi les vaccins thérapeutiques, on retrouve le vaccin à base de cellules dendritiques, le sipuleucel-T autorisé pour la première fois en 2010 par la FDA pour traiter les formes résistantes du cancer de la prostate métastatique symptomatique et asymptomatique (90).

Tableau 10 : Vaccins préventifs des lésions précancéreuses et thérapeutiques anti-cancéreux autorisés de 1986 à 2020 (81)(82)

Médicament	DCI	Laboratoire titulaire	Effet	Type	Année d'approbation	Indications principales
Fendrix®	Vaccin contre l'hépatite B (ADNr) (avec adjuvant, adsorbé)	GlaxoSmithKline	Immunisation active contre l'hépatite B	Vaccin contre l'hépatite B (ADNr) (avec adjuvant, adsorbé)	EMA (2005)	Immunisation contre l'hépatite B chez les 15 ans et + ayant une insuffisance rénale
HBVaxPro®	Vaccin de l'hépatite B (ADN recombinant)	MSD Vaccins	Immunisation active contre l'hépatite B	Antigène de surface recombinant du virus de l'hépatite B	EMA (2001)	Immunisation contre l'hépatite B de la naissance à 15 ans et +
Recombivax HB®	Vaccin de l'hépatite B (recombinant)	Merck Sharp & Dohme Corp.	Immunisation active contre l'hépatite B	Vaccin contre l'hépatite B, ADNr	FDA (1986)	Immunisation contre l'hépatite B
Engerix®	Vaccin de l'hépatite B (ADNr),	GlaxoSmithKline	Immunisation active contre	Vaccin recombinant contre	FDA (1989) EMA (2000)	Immunisation contre l'hépatite B

	(adsorbé) (VHB)		l'hépatite B	l'hépatite B		
Twinrix®	Vaccin contre l'hépatite A et l'hépatite B (recombinant)	GlaxoSmithKline Biologicals	Immunisation active contre l'hépatite A et B	Vaccin contre l'hépatite A inactivé et l'hépatite B (recombinant)	EMA (1996) FDA (2001)	Immunisation contre l'hépatite A et B chez les personnes de 18 ans et +
HEPLISAV-B®	Antigène de surface de l'hépatite B	Dynavax Technologies Corporation	Immunisation active contre l'hépatite B	Vaccin contre l'hépatite B (recombinant), avec adjuvant	FDA (2017)	Immunisation contre l'hépatite B chez les 18 ans et +
Gardasil®	Vaccin Papilloma virus Humain [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbé)	MSD VACCINS; Merck & Co., Inc	Immunisation contre le papilloma virus humain [Types 6, 11, 16, 18]	Vaccin papilloma virus humain [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbé)	EMA (2006) FDA (2006)	Prévention des lésions génitales, anales précancéreuses dues au HPV
Gardasil 9®	Vaccin Papilloma virus Humain 9-valent (Recombinant, adsorbé)	Merck Sharp & Dohme Corp.; MSD Vaccins	Immunisation active contre le papilloma virus humain [Types 16, 18, 31, 33, 45, 52, et 58]	Vaccin 9-valent contre le papilloma virus humain, recombinant	FDA (2014) EMA (2015)	Immunisation active contre le HPV à partir de 9 ans, prévention des lésions précancéreuses génitales et anales
Cervarix®	Vaccin Papilloma virus Humain [Types 16, 18] (Recombinant, avec adjuvant, adsorbé)	GlaxoSmithKline Biologicals s.a.	Immunisation active contre le papilloma virus humain [Types 16, 18]	Vaccin papilloma virus humain [Types 16, 18] (recombinant, avec adjuvant ASO4, adsorbé)	EMA (2007) FDA (2009)	Immunisation active contre le HPV, prévention du cancer du col de l'utérus, de néoplasies intraépithéliales cervicales, d'adénocarcinomes
Provenge®	Sipuleucel-T	Dendreon Corporation	Phosphatase acide prostatique (PAP)		FDA (2010)	Cancer de la prostate asymptomatique ou peu symptomatique

						ue résistant à la castration métastatique
TICE BCG® - BCG medac ®	Bacillus Calmette –Guérin (BCG)	Organon Teknika Corporation LLC – Medac, CC-Pharma GmbH	Mort des cellules cancéreuses par réaction inflammatoire	Souche bactérienne vivante atténuée provenant du Mycobacterium bovis	FDA (2009) EMA (2010)	Carcinome urothélial non-invasif de la vessie, prophylaxie des carcinomes urothéliaux de la vessie limités à la muqueuse ou à la lamina propria

Source: European Medicines Agency. (n.d). <https://www.ema.europa.eu/en> - Food and Drug Administration. (n.d). <https://www.fda.gov/>

Un seul virus oncolytique a été approuvé à ce jour par la FDA et l'EMA en 2015. Il s'agit du Talimogène laherparepvec (T-Vec ou Imlygic) pour le traitement du mélanome métastatique. Le T-Vec correspond au virus de l'herpès simplex-1 (HSV-1) qui a été modifié pour exprimer le GM-CSF afin de stimuler davantage la prolifération des cellules de l'immunité. Le virus oncolytique T-Vec est directement injecté au niveau du mélanome qui ne peut bénéficier d'une exérèse chirurgicale (75). D'autres virus sont à l'étude pour le développement de nouvelles thérapies. On dénombre en septembre 2020 un total de 97 essais cliniques. La majorité de ces études impliquent des virus à ADN. Les virus les plus couramment étudiés en oncologie sont l'adénovirus, le HSV-1, le réovirus et le poxvirus.

Parmi les applications principales, on retrouve le traitement des mélanomes, des tumeurs du pancréas et des carcinomes hépatocellulaires. En 2017, 78 essais interventionnels mentionnent l'usage de virus oncolytiques qui couvre presque l'ensemble du spectre des tumeurs malignes d'organes solides (88).

De nombreuses espèces virales sont à l'étude en immuno-oncologie. Le virus le plus étudié reste celui de l'herpès. Il présente des souches avec un tropisme préférentiel naturel pour les cellules tumorales alors que d'autres virus nécessitent d'être modifiés pour améliorer leur sélectivité. Ce virus présente des résultats prometteurs pour le traitement du glioblastome dans un modèle murin. D'autres bénéfices ont été observés

pour le cancer de la prostate en ayant recours au virus de la vaccine recombiné et au virus de la variole aviaire. Ils ont la faculté de réguler à la hausse l'antigène spécifique de la prostate et l'expression de trois facteurs de co-stimulation impliqués dans la présentation de l'antigène et l'activation des lymphocytes T. Diverses souches de la vaccine recombinante ont démontré des propriétés intéressantes pour traiter le cancer. Certaines souches ont un mécanisme d'action passant par l'inhibition de l'angiogenèse tumorale, d'autres souches sont particulièrement efficaces contre le carcinome hépatocellulaire dans des modèles animaux et une troisième souche améliore la reconnaissance des cellules tumorales. D'autres virus sont en cours d'étude comme vecteur possible de l'immunomodulation anti-tumorale comme le virus Coxsackie, le réovirus, la rougeole ou encore le virus de la maladie de Newcastle (88).

Tableau 11 : Virus oncolytiques autorisés sur le marché par la FDA et l'EMA de 2015 à avril 2020 (68)(91)

Médicament	DCI	Laboratoire titulaire	Cible thérapeutique	Type	Année d'approbation	Indications principales
Imlygic®	Talimogene laherparep vec	Amgen	GMCSFR ¹	HSV-1 ²	2015 (EMA, FDA)	Mélanome non résectable métastatique régional ou à distance (stade IIIB, IIIC et IVM1a ³) sans localisation osseuse, cérébrale, pulmonaire ou autres atteintes viscérales

1- GMCSFR : récepteur du facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages ; 2- HSV-1 : herpès simplex de type 1 ; 3- IVM1a : stage 4, M1a implique que le cancer ne s'est propagé qu'à des sites distants de la peau et/ou des tissus mous

Source: Tang, J. et al. (2018). Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. *Annals of Oncology* – Carter S. et al. (2020). Immuno-oncology agents for cancer therapy. *Pharmaceutical Journal*

Tableau 12 : Virus oncolytiques en cours d'essai clinique en avril 2020 (92)

Virus Type	Virus oncolytique	Nombre d'essais	Indication
HSV	T-VEC	4	Mélanome
	HSV-1716	2	Gliome, mésothéliome, épanchement pleural malin
	G207	3	Tumeur cérébelleuse, tumeur au cerveau
	HF10	4	Mélanome, carcinome cellulaire squameux de la peau, cancer du pancréas
	OH2	1	Cancer intestinal
Adénovirus	VCN-01	2	Tumeur solide, cancer du pancréas
	CG0070	1	Cancer de la vessie
	Ad5-124RGD	2	Cancer du sein, glioblastome
	H101		
	Onyx-01		
	CGTG-102	1	Tumeur solide
	LOAd703	1	Cancer pancréatique
	ICOVIR-5	1	Mélanome
Poxvirus	X-594	5	Cancer colorectal, carcinome hépatocellulaire, mélanome
	vvDD		
	GL-ONC1	3	Cancer de l'ovaire, cancer de la tête et du cou, tumeur solide
Réovirus	Reolysin	5	Mélanome, myélome multiple, tumeur solide, cancer épithélial des ovaires, cancer péritonéal
Virus de Coxsackie	Cavatak	2	Cancer de la tête et du cou, mélanome
Virus de la rougeole	MV-CEA	2	Cancer épithélial des ovaires, cancer péritonéal, cancer des trompes de Fallope
	MV-NIS	5	Myélome multiple, NSCLC, carcinome urothélial, mésothéliome
Virus de la maladie de Newcastle	NVD	1	Glioblastome, sarcome, neuroblastome
Parvovirus	H-1PV	1	Glioblastome

Source: Shao, S. et al. (2022). Oncolytic Virotherapy in Peritoneal Metastasis Gastric Cancer: The Challenges and Achievements. *Frontiers in Molecular Biosciences*

1.3.3. Limitation de ces thérapies

Développer des vaccins thérapeutiques efficaces contre le cancer est particulièrement difficile puisque les vaccins doivent entraîner une réponse immunitaire contre la bonne

cible, et être efficace pour surmonter les moyens mis en place par les cellules cancéreuses pour échapper au système immunitaire (89).

Les effets indésirables des vaccins contre le cancer sont variables selon le type de vaccin et d'une personne à une autre, mais l'effet indésirable le plus fréquent reste l'inflammation au point d'injection (14). Pour les vaccins préventifs contre le HPV, des ecchymoses et démangeaisons peuvent être observées ; de plus ces vaccins ne préviennent pas tous les cancers liés au HPV (93).

L'efficacité des vaccins, notamment des vaccins à ADN, peut être limitée par des mécanismes d'immunotolérance et les avantages cliniques restent incertains (93). Les vaccins thérapeutiques présentent aussi un risque de réaction auto-immune avec la prolifération de lymphocyte T qui s'attaquent aux cellules saines (21).

Pour les virus oncolytiques, l'un des plus grands défis de ces thérapies est la biodisponibilité des médicaments par voie systémique qui est exceptionnellement faible. Et même par administration intraveineuse, le virus est rapidement isolé et éliminé par le système immunitaire. Il est aussi dégradé via le système réticulo-endothélial qui implique les macrophages présents dans la pulpe rouge de la rate et dans les cellules de Kupffer du foie. Les particules virales sont opsonisées par les anticorps, le complément et d'autres facteurs de l'immunité pour favoriser la liaison des macrophages, des cellules endothéliales et la phagocytose. La seule voie d'accès, par laquelle les virus oncolytiques sont délivrés en quantité suffisante, est la voie loco-régionale et l'inoculation directe (88). L'administration guidée par imagerie peut être une alternative pour surmonter cette difficulté pour maximiser la biodisponibilité du virus et son efficacité par visualisation direct du locus dans lequel il a été administré, cela permet également de surveiller les lésions cancéreuses à l'aide d'analyses morphologiques et moléculaires.

Les risques associés à ces thérapies incluent les risques d'hémorragie et de lésions d'organes accidentelles. Ces risques demeurent néanmoins peu probables et sont identiques à ceux d'une biopsie. On retrouve un risque de réaction inflammatoire local, de virulence bien qu'aucun cas n'ait été rapporté à ce jour. On retrouve un risque supplémentaire spécifique de la thérapie virale oncolytique qui est la fuite de matériel à travers le tractus de l'aiguille.

Enfin, il existe une neutralisation potentielle des anticorps et des niches tumorales qui peut être immunosuppressive et empêcher une réponse thérapeutique. De plus l'efficacité du virus oncolytique peut être limitée par la niche tumorale, si les cellules cancéreuses sont en suspension dans la phase de croissance, en réponse à l'hypoxie ou acidose, une nécrose, une calcification ou une pression interstitielle haute. A noter qu'un oncovirus qui entraîne une apoptose trop rapide, peut être désavantageux car la quantité optimale de virus fille n'a pas le temps de se répliquer. La résistance acquise ou l'adaptation tumorale au virus oncolytique ou associée à la pression immunitaire tumorale peut aussi poser problème (88).

1.4. Cytokines

1.4.1. Définition et mécanisme d'action

Les cytokines sont des polypeptides glycosylés ou glycoprotéines. Elles sont impliquées dans la croissance, la différenciation, ainsi que dans les signaux inflammatoires ou anti-inflammatoires. Elles ont une action à la fois autocrine et paracrine (94). Les cytokines peuvent limiter la croissance des cellules tumorales en ayant une activité pro-apoptotique ou antiproliférative. Elles peuvent aussi potentialiser la cytotoxicité des cellules de l'immunité contre les cellules tumorales (94).

Parmi les grandes familles de cytokines, on retrouve :

-les interférons (IFN) qui perturbent la division cellulaire cancéreuse et ralentissent la croissance tumorale. Ils ont un rôle clé dans la défense immunitaire contre les cellules tumorales et les agents pathogènes intracellulaires (95).

-les interleukines qui soutiennent la croissance cellulaire immunitaire et favorisent une division cellulaire rapide (75).

-les chimiokines qui sont chimiotactiques et régulent la migration des cellules de l'immunité. Elles servent de repères pour le recrutement coordonné des cellules

immunitaires au sein des tissus et en dehors. Elles guident également l'organisation spatiale et les interactions cellulaires des cellules immunitaires dans les tissus (96).

-les facteurs de croissance de transformation comme le TGF- β qui agit comme une cytokine antiproliférative et un facteur de différenciation dans les cellules épithéliales. Dans des tumeurs avancées, le facteur de croissance peut être considéré comme un facteur oncogène en développant un microenvironnement tumoral immunosuppresseur et en favorisant la prolifération des cellules cancéreuses, l'angiogenèse, l'invasion, la progression des tumeurs et leurs propagations (97).

-les facteurs de nécrose tumorale impliqués dans la survie, la prolifération, la différenciation et la mort cellulaire (nécrose et apoptose) (98).

Parmi les cytokines les plus prometteuses et privilégiées en recherche on retrouve principalement les interférons α et γ , les facteurs de stimulation (GM-CSF et G-CSF) ainsi que les cytokines IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, le facteur de nécrose tumorale TNF- α et le facteur de croissance transformant TGF- β (99).

L'IFN- α agit sur les macrophages et les cellules NK pour une action antivirale, il interfère avec la réplication virale (95) et améliore l'expression du CMH en régulant les molécules de surface du complexe (94)(100). Il favorise également l'apoptose caspase-dépendante dans certains types de cancer. On retrouve aussi des effets antiangiogéniques sur le système vasculaire tumoral, une polarisation de la réponse immunitaire contre les lymphocytes T auxiliaires Th1, une amélioration de la cytotoxicité, de la survie des cellules NK, une induction de la génération et de la survie des lymphocytes T cytotoxiques et des CD8 mémoires, avec un développement des cellules dendritiques favorisé (94).

L'IFN- γ agit sur les macrophages, les monocytes, les cellules endothéliales ainsi que sur les cellules tissulaires. Il assure la croissance et activation des cellules cibles, tout en améliorant l'expression du CMH (100).

Le GM-CSF a cette capacité à générer des colonies de granulocytes et de macrophages à partir de précurseurs de moelle osseuse. Le GM-CSF favorise la survie et l'activation

des macrophages, des neutrophiles et des éosinophiles, ainsi que la maturation des cellules dendritiques. Il peut polariser les macrophages en macrophages inflammatoires de type M1 qui produisent une variété de cytokines inflammatoires telles que le TNF, l'IL-6 et l'IL-23 (101).

L'IL-2 agit comme facteur de croissance des lymphocytes T dans l'initiation de la réponse immunitaire, elle est également impliquée dans le maintien de l'autotolérance par la mort cellulaire, induit par activation des lymphocytes T hyperactifs. L'IL-2 favorise également l'activation des lymphocytes T CD8 par l'antigène, c'est aussi un facteur de croissance pour les lymphocytes T CD4 et pour les cellules NK. L'IL-2 stimule également les cellules immunosuppressives Foxp3+, les CD4+ et Tregs (94).

L'IL-7 favorise la survie et prolifération des lymphocytes T, l'homéostasie ainsi que le développement des lymphocytes B (100).

L'IL-12 participe à la différenciation des lymphocytes T auxiliaires naïfs Th0 en cellule Th1. Elle stimule également la production de l'IFN- γ par les cellules dendritiques plasmacytoïdes et par les lymphocytes T. L'IL-12 favorise la survie des lymphocytes B et stimule l'activité des lymphocytes T cytotoxiques. L'IL-12 entraîne la production de la protéine 10 inducible par chimiokine (CXCL10 ou IP-10) qui présente un effet antiangiogénique (94).

L'IL-15 a un effet antitumoral étroitement lié à l'amélioration de la cytotoxicité des cellules NK et l'activation de ces cellules par le NKG2D. L'IL-15 est liée à l'expression des points de contrôle de l'immunité ainsi qu'à l'expression des PD-1 au niveau des lymphocytes T CD8 ainsi qu'à la production d'IL-10 et d'immunorécepteurs des lymphocytes T à domaines Ig et LTim (TIGIT) (100).

L'IL-21 favorise le développement des lymphocytes T auxiliaires folliculaires (Tfh), notamment les Th17. Elle améliore aussi la survie et favorise l'activité antivirale et antitumorale des cellules T CD8 (94).

Le TNF- α active les macrophages au niveau du site inflammatoire et favorise la libération de d'autres cytokines pro-inflammatoires. Il altère les fonctions de barrière des cellules épithéliales et augmente leur perméabilité aux bactéries commensales. Ces cytokines favorisent aussi l'expression des métalloprotéinases, la synthèse du collagène et la fibrose tissulaire. Enfin, elles augmentent l'adhésion moléculaire au niveau des vaisseaux sanguins. Elles favorisent l'infiltration leucocytaire et peuvent ainsi induire l'apoptose des cellules endothéliales. Le TNF- α est impliqué dans la réponse anti-tumorale aiguë (94).

Le TGF- β inhibe le développement tumoral et agit à la fois sur les cellules du microenvironnement tumoral et les cellules tumorales. C'est un médiateur pour les cellules tumorales de la transition épithéliale mésenchymateuse. Cette cytokine favorise comme le VEGF, la libération de facteurs angiogéniques au niveau du compartiment stromal tumoral. Elle permet le recrutement des cellules Treg ainsi que de cellules myéloïdes à polarisation pro-tumorale comme les macrophages, les neutrophiles, les cellules dendritiques tolérogènes et les cellules suppressives myéloïdes. Le TGF- β agit sur les lymphocytes T CD8+ et les cellules NK en diminuant leur activité (94).

1.4.2. Médicaments sur le marché et en cours de développement

Seuls deux types de cytokines ont été approuvées sur le marché, à savoir l'IFN- α et l'IL-2.

D'une manière générale, les cytokines sont utilisées en association avec d'autres immunothérapies anti-cancéreuses comme des vaccins anti-cancéreux, des thérapies cellulaires ou encore des anticorps monoclonaux, afin de renforcer leur action (94).

L'IL-2 a été autorisée pour le traitement du mélanome métastatique et de l'insuffisance rénale avancée (94). Des IL-2 de seconde génération avec de meilleurs profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont en cours de développement. Ces cytokines de deuxième génération ont été modifiées par liaisons covalentes à des fragments, comme le domaine Fc des immunoglobulines, ou par pégylation. Des anticorps chimériques qui ciblent le microenvironnement tumoral ont aussi été fixés à l'IL-2. Cette interleukine modifiée se lie à trois types de complexes récepteurs retrouvés

sur les NK et lymphocytes T. Le NKTR-214 actuellement à l'étude, se compose d'une IL-2 recombinante sur laquelle sont fixés 6 fragments de polyéthylène glycols (PEG). Cette modification permet une plus longue demi-vie en circulation. La forme totalement pégylée est inactive, mais l'hydrolyse lente des chaînes pégylées libère des formes actives d'IL-2 interagissant avec les récepteurs d'IL-2 d'affinité moyenne. Cette cytokine modifiée est utilisée en combinaison avec des inhibiteurs des points de contrôle tels que : le nivolumab seul ou en association avec l'ipilimumab, l'atézolizumab pour les patients atteints d'un mélanome, d'un carcinome à cellules rénales et d'un cancer du poumon non à petites cellules. Parmi les cytokines de deuxième génération, on retrouve également, des IL-2 mutées et fusionnées à un anticorps également à l'essai en association avec le cergutuzumab et l'atézolizumab. Cette classe comprend le RO6874281 qui cible la protéine qui active les fibroblastes. Cette protéine est à l'étude en association avec des inhibiteurs des récepteurs de facteurs de croissances de l'épiderme tels que le cetuximab, le trastuzumab, l'atézolizumab ou encore le bevacizumab, qui est un anticorps qui cible le VEGF.

L'IFN-α est principalement indiqué dans le traitement de tumeurs malignes hématologiques à haute dose, pour exploiter au maximum leur activité pro-apoptotique, anti-proliférative sur les cellules cancéreuses avec une action antiangiogénique. On retrouve trois isoformes différents autorisés sur le marché, à savoir : l'alpha-2a, l'alpha-2b, et l'alpha-2c. L'IFN-α a été autorisé pour le traitement de la leucémie folliculaire, de la leucémie à tricholeucocytes, du lymphome non hodgkinien et du mélanome de Kaposi (94). L'IFN-α pégylé est quant à lui indiqué comme adjuvant dans le traitement du mélanome. L'IFN-α et le peginterferon alpha-2b (IFN-α pégylé) ont été autorisés sur le marché comme traitement adjuvant pour les patients atteints de mélanomes à haut risque, complètement résectionnés de stade III ou IV. L'alpha-2a seul peut être indiqué pour la leucémie à tricholeucocytes et la leucémie myéloïde chronique. L'alpha-2b quant à lui, peut aussi être utilisé en traitement de première ligne pour le cancer colorectal en combinaison avec le bevacizumab, pour le sarcome de Kaposi, la leucémie myéloïde chronique, les néoplasmes intrapéritonéaux cervicaux, condylomes acuminés ainsi que la leucémie à tricholeucocytes (94).

L'IFN-α ainsi que l'IFN-α pégylé sont utilisés principalement comme agent adjuvant pour les essais cliniques en combinaison avec les vaccins anti-cancéreux, les thérapies cellulaires, les inhibiteurs des points de contrôle.

Les études sur l'IFN-alpha se poursuivent, et 32 formes recombinantes humaines étaient à l'étude en janvier 2019 (94)(99).

En raison d'un manque de preuve pour justifier l'efficacité en oncologie de l'IFN-γ, aucun médicament n'a été approuvé dans cette classe. Des études sont en cours pour évaluer l'efficacité de l'IFN-γ en tant qu'adjuvant en combinaison avec les thérapies cellulaires ou avec les inhibiteurs des points de contrôle.

Tableau 13 : Cytokines immunostimulatrices autorisées sur le marché à partir de 1986 à avril 2020 par l'EMA et la FDA (68)(81)(82)(91)(102)

Médicament	DCI	Laboratoire titulaire	Cible thérapeutique	Type	Année d'approbation	Indications principales
Roferon-A®	IFNα-2a	Roche	IFN-AR1, IFN-AR2	IFNα-2a recombinant humain	FDA (1986)	Leucémie myéloïde chronique leucémie à tricholeucocytes, mélanome, sarcome
Intron A®	IFNα-2b	Merck Sharp & Dohme B.V.	IFN-AR1, IFN-AR2	IFNα-2b recombinant humain	FDA (1986) EMA (2000)	Mélanome malin, carcinome basocellulaire, myélome multiple, lymphome non hodgkinien, leucémie à tricholeucocytes, sarcome de Kaposi
Sylatron®	PegIFN α-2b	Merck	IFN-AR1	Conjugué covalent de l'IFNα-2b recombinant	FDA (2011)	Adjuvant pour le mélanome avec atteinte ganglionnaire microscopique ou macroscopique suite à une

						résection chirurgicale définitive incluant une lymphadénectomie complète
Proleukine®	Aldesleukin	Chiron (USA), Clinigen Healthcare Ltd (EU); Novartis	IL-2, IL-2R	IL-2 humaine recombinante	FDA, EMA (1992)	Mélanome métastatique, carcinome rénal métastatique

Source: Tang, J. et al. (2018). Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. Annals of Oncology - Carter S. et al. (2020). Immuno-oncology agents for cancer therapy. Pharmaceutical Journal - European Medicines Agency - Galluzzi, L. et al., (2014). Classification of current anticancer immunotherapies. Oncotarget - European Medicines Agency. (n.d). <https://www.ema.europa.eu/en> - Food and Drug Administration. (n.d). <https://www.fda.gov/>

L'IL-15 qui favorise la différenciation des cellules NK et lymphocytes T s'est révélée particulièrement efficace lors des essais cliniques pour le traitement des tumeurs malignes métastatiques, sous réserve qu'elle ne soit pas utilisée en monothérapie. Elle est actuellement en cours d'évaluation clinique en association avec les thérapies cellulaires : thérapie d'adoption des lymphocytes T ou des cellules NK, en association avec l'alemtuzumab ou le rituximab (94).

CSF-1 favorise la différenciation des cellules myéloïdes de l'immunité et sont des effecteurs clés de la réponse immunitaire. Parmi les cellules myéloïdes on retrouve les cellules dendritiques, les macrophages et neutrophiles associés aux tumeurs ainsi que les cellules myéloïdes suppressives. Les récepteurs CSF-1 sont retrouvés à la surface des macrophages associés aux tumeurs.

CXCL8 (connue également comme IL-8), ainsi que les chimiokines ligands : CCL2, CCL3 et CCL5 sont impliquées dans le recrutement des cellules myéloïdes et sont libérées par les cellules tumorales. Pour cette raison, ces dernières peuvent servir de biomarqueurs pour évaluer le développement tumoral et pour prévoir la réponse au traitement à base d'anticorps monoclonaux anti-PD1 pour le traitement du mélanome et du cancer du poumon non à petites cellules. Elles sont étudiées en association avec les inhibiteurs CCR2/CCR5 ainsi que le nivolumab ou la chimiothérapie. Le CCR2 est le récepteur de CCL2 et CCR5. Ces inhibiteurs bloquent le recrutement des cellules myéloïdes. Les CCR2

et CCR5 sont également impliqués dans le recrutement des cellules Treg, des macrophages associés aux tumeurs et des cellules myéloïdes suppressives, pour les patients atteints de cancer colorectal métastatique, ainsi que le cancer du pancréas (94).

Le TNF- α est considéré comme un médiateur de la réponse anti-tumorale. Il inhibe la mort cellulaire induite par l'activation des lymphocytes T. L'association anticorps anti-TNF- α (infliximab ou certolizumab) combiné au nivolumab et l'ipilimumab est en cours d'évaluation (94).

Le TGF- β présente une efficacité limitée en monothérapie avec un intérêt en immunothérapie uniquement en association avec les anti-PD-1 et anti-PD-L1. Des études cliniques sont en cours pour évaluer la sécurité et efficacité de ces thérapies en combinaison avec des petites molécules comme le galunisertib, des anticorps monoclonaux comme le fresolimumab ainsi que les anti-PD-1, PD-L1 tels que le nivolumab et le durvalumab. On retrouve également des essais en combinaisons avec le M7824 à la fois anti-PD-1 et anti-PD-L1 (94).

Les différentes cytokines en cours d'évaluation pour 2019 en combinaison pour traiter le cancer sont les suivantes :

Tableau 14 : Essais cliniques impliquant des cytokines en thérapie combinatoire (94)

Cytokine	Agent	Principal mécanisme d'action	Nombre d'essais en cours
IL-2	NKTR-214+atezolizumab NKTR-214+nivolumab NKTR-214+nivolumab+ipilimumab Cergutuzumab Amunaleukin+atezolizumab RO6874281+trastuzumab ou cétuximab RO6874281+atezolizumab RO6874281+atezolizumab+bevacizumab	Favorise la différenciation des cellules NK et lymphocytes T	10
IL-8	Anticorps monoclonaux anti-IL-8+nivolumab	Suppression des cellules myéloïdes associées aux tumeurs	1
IL-10	Pegilodecakin+FOLFOX ¹	Blocage de l'activation de la mort cellulaire des lymphocytes	1

		infiltrant la tumeur (TIL)	
IL-12	TIL transduits Plasmide électroporé Plasmide électroporé+pembrolizumab	Activation des cellules NK et des lymphocytes Th1 CD4+ et CD8+	7
IL-15	ALT-803 IL-15+cellules NK IL-15+alemtuzumab IL-15+rituximab	Favorise la différenciation des cellules NK et lymphocytes T	7
CSF-1	Cabiralizumab+nivolumab Pexidartinib+durvalumab Pexidartinib+durvalumab ou Tremelimumab Pexidartinib+pembrolizumab	Suppression des cellules myéloïdes associées aux tumeurs	4
CCL2, CCL3 et CCL5	CCR2/CCR5 inhibiteur+nivolumab ou chimiothérapie	Suppression des cellules myéloïdes associées aux tumeurs	1
TNF-α	Nivolumab+ipilimumab+certolizumab ou infliximab	Blocage de l'activation de la mort cellulaire des TIL	1
TGF-β	Galunisertib+nivolumab Galunisertib+durvalumab Fresolimumab+radiothérapie M7824 (double bloc de TGF-β et PD-L1)	Inflammation des tumeurs exclues du système immunitaire	5

1- FOLFOX : combinaison de chimiothérapies à base d'acide folinique, de fluorouracile et d'oxaliplatine

Source: Berraondo P. et al. (2019). Cytokines in clinical cancer immunotherapy. Br J

D'autres essais sont en cours pour évaluer l'IL-7, l'IL-21 et l'IL-15 en combinaison avec les thérapies cellulaires adoptives pour renforcer l'activité anti-tumorale des lymphocytes (95).

1.4.3. Limitation de ces thérapies

Bien que quelques cytokines aient été autorisées sur le marché pour le traitement de certains types de cancer, leur utilisation n'en demeure pas moins limitée (95).

Les cytokines en monothérapie présentent une efficacité limitée, avec un faible taux de réponse et leur action repose sur une réponse immunitaire suffisante du patient pour

lutter contre le cancer (94). On retrouve avec ces thérapies une incapacité d'atteindre des concentrations efficaces dans les tissus tumoraux (95), une fenêtre thérapeutique étroite et une toxicité systémique élevée (94)(103) avec le risque d'induction d'une immunosuppression (95). L'augmentation de l'activité des lymphocytes par les cytokines peut être dirigée contre les cellules saines avec des réactions auto-immunes médiées par les lymphocytes T, B ou les lymphocytes NK (21). Les cytokines ont également une mauvaise pharmacocinétique (103). L'IL-2 présente une demi-vie de sept minutes chez l'homme et doit être administrée à forte dose et plusieurs fois dans une journée. On retrouve parmi les effets secondaires une toxicité cardiaque, de l'hypertension, ainsi qu'un syndrome de fuite capillaire (95).

Néanmoins de nombreuses stratégies sont en cours d'étude pour améliorer l'activité des cytokines en tenant compte de la compréhension des mécanismes qui contrôlent la réponse immunitaire. On retrouve trois concepts différents. Le premier concept implique l'utilisation de cytokines en association synergique avec les anticorps monoclonaux anti-PD-1, PD-L1 ainsi que les thérapies cellulaires CAR19-T (lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique dirigé vers les CD19). Le deuxième et troisième concept consistent à améliorer leur efficacité en modifiant les cytokines par génie génétique, afin de potentialiser l'action des lymphocytes T et de réduire l'interaction avec les lymphocytes T régulateurs. Cela peut aussi consister en l'addition d'une protéine de fusion anticorps-cytokine afin de guider les cytokines vers les sites tumoraux pour induire une réponse antitumorale et limiter la toxicité systémique du traitement exclusivement à base de cytokines. On peut aussi améliorer la pharmacocinétique en allongeant la demi-vie pour ainsi augmenter la concentration des cytokines dans le microenvironnement tumoral. Cet objectif peut être atteint avec des cytokines conjuguées au PEG ou à une protéine de fusion à base d'anticorps, de domaines FC, d'une apolipoprotéine A-I, d'albumine et d'un peptide latent du facteur de croissance transformant- β (TGF- β). Enfin le troisième concept consiste en une administration locale pour augmenter les concentrations dans le microenvironnement tumoral en injectant des protéines recombinantes ou des vecteurs de thérapie génique intratumoraux qui codent pour les cytokines 20 et 21 dans le microenvironnement tumoral (94).

1.5. Thérapie cellulaire adoptive

1.5.1. Définition et mécanismes d'action

La thérapie cellulaire a recours aux cellules immunitaires pour lutter contre le cancer. Cette thérapie consiste à isoler les cellules de l'immunité du patient et à augmenter leur nombre. D'autres méthodes consistent à modifier les cellules de l'immunité du patient par génie génétique, via la thérapie génique pour les aider à lutter contre le cancer. L'immunothérapie cellulaire repose sur la faculté des cellules immunitaires à se fixer à des marqueurs, les antigènes présents à la surface des cellules cancéreuses et permettre ainsi leur élimination. On retrouve trois grandes classes à savoir : les lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL), les lymphocytes T porteurs de récepteurs des lymphocytes T (TCR) clonés et les lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques (T-CAR) (75).

La thérapie cellulaire adoptive consiste à stimuler des lymphocytes T in vitro dans un milieu enrichi en IL-2, pour permettre l'expansion clonale, le tout en présence de cellules présentatrices d'antigènes qui expriment les antigènes associés aux tumeurs. Cela permet de développer des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de l'antigène associés aux tumeurs. Les lymphocytes T de nature allogénique ou autologue et anti-tumoraux sont ensuite injectés par voie intraveineuse chez le patient (104). Dans le cas d'une culture lymphocytaire autologue, l'administration chez le patient est réalisée suite à une chimiothérapie lympho-déplétive avec de l'IL-2 à haute dose de façon à ce que les lymphocytes T puissent se développer, migrer jusqu'à la tumeur. Cela permet aussi de potentialiser leur action anti-inflammatoire, anti-virale et anti-tumorale et permettre ainsi une réponse clinique durable (105)(106)(107).

Lymphocytes TIL

La thérapie cellulaire adoptive à base de TIL débute par une exérèse chirurgicale de la lésion métastatique de 1 à 2cm de diamètre qui est ensuite fragmentée en pièces de 1 à 3 mm³. Les cellules sont ensuite mises en culture dans un environnement enrichi en IL-2. Le patient reçoit pendant ce temps une chimiothérapie lympho-déplétive à base de cyclophosphamide pendant deux jours et de fludarabine pendant cinq jours. Enfin les TIL

sont réinfusés chez le patient et l'IL-2 est administrée trois fois par jour. La durée est variable, suivant la tolérance clinique et le protocole adopté (108). Pour ces thérapies, on retrouve principalement des lymphocytes T CD8+ aux propriétés anti-tumorales et réplicatives le plus efficace possible et capable de générer une population de cellules mémoires. Si la présence des lymphocytes T CD4+ auxiliaires est souhaitée dans le pool cellulaire, celles des lymphocytes T CD4+ régulateurs (Treg) est à proscrire. La sélection des cellules porte sur des cellules jeunes, sur leur production d'IFN- γ et leur spécificité évaluée au moyen de cellules présentatrices de l'antigène d'intérêt (108). La réinfusion des lymphocytes chez le patient est précédée d'une chimiothérapie de conditionnement lympho-déplétive. La chimiothérapie vise à neutraliser les lymphocytes T endogènes, notamment les Treg, qui constituent une barrière à l'implantation du pool de lymphocytes T injecté. L'accueil et le maintien de ces cellules dans l'organisme est ainsi assuré. Ce pool de lymphocytes est ensuite stimulé par l'administration d'IL-2 à haute dose, pour au final permettre la reconnaissance des cellules tumorales et une cytotoxicité à médiation cellulaire (108).

Lymphocytes T à récepteur TCR

Pour la thérapie à base de lymphocytes T à récepteurs TCR spécifiques de l'antigène, une première étape consiste à prélever des lymphocytes T du sang du patient et à sélectionner la lignée d'intérêt par coculture in vitro avec des cellules présentatrices de l'antigène chargées de particules tumorales telles que des ARN (75). Les TCR qui ciblent les antigènes spécifiques du cancer permettent leur éradication. Ils sont exprimés par transduction des lymphocytes T avec des rétrovirus ou lentivirus (14).

Un clone spécifique de cellules T antitumorales peut être généré par expansion des lymphocytes T spécifiques de l'antigène (14). Les lymphocytes T circulant porteur d'un récepteur TCR sont constitués d'une chaîne alpha et beta non-covalente associée au complexe CD-3, présent à la surface du lymphocyte. Le récepteur TCR reconnaît les peptides antigéniques liés au CMH, à la surface des cellules présentatrices de l'antigène ou des cellules tumorales. Cela a pour conséquence l'activation des lymphocytes T (108). L'expression du vecteur TCR est obtenu par isolation de lymphocytes T réactifs à la tumeur et le clonage individuel des gènes de la chaîne alpha et beta. Les lymphocytes

réactifs à la tumeur peuvent provenir d'une murine, une souris transgénique immunisée au HLA humain. Alternativement ils peuvent provenir d'un bactériophage ou de levures. La deuxième étape est la réalisation de l'expression de la cassette TCR en liant les gènes alpha et beta en utilisant un promoteur interne, qui est un site d'entrée interne ribosomal. La dernière étape est d'insérer la cassette d'expression TCR dans le gène de transfert comme vecteur gamma rétroviral. Les lymphocytes porteurs d'un récepteur TCR sécrètent des cytokines immunostimulantes et exercent une cytotoxicité antigénique spécifique. Elles sont capables de se développer en réponse à une stimulation antigénique (107). Parmi les antigènes cibles principaux de différenciations des mélanocytes, on va retrouver le gp100, le MART-1 et la tyrosinase (107).

Grâce aux avancées du transfert génique, il est désormais possible de développer un grand nombre de lymphocytes génétiquement modifiés avec des propriétés anti-tumorales. Cela présente une alternative chez les patients qui ne sont pas éligibles pour une thérapie à base de TIL lymphocyte T. Le phénotype des lymphocytes T utilisé pour la modification du gène TCR ainsi que l'accessibilité du site tumoral pour ces cellules sont des facteurs déterminants au succès de la thérapie (107). Malgré des résultats prometteurs, la technologie TCR demeure moins attrayante car limitée au CMH (14).

Lymphocytes T-CAR

Les cellules T-CAR sont une deuxième catégorie de lymphocytes modifiés (14). Contrairement aux lymphocytes à TCR, les cellules CAR-T ont cette propriété de pouvoir s'attaquer aux cellules cancéreuses sans l'intermédiaire des cellules présentatrices de l'antigène (14)(76). Les lymphocytes T-CAR reconnaissent leur cible via leur chaîne scFv dérivée d'un anticorps monoclonal (109). Le fragment ScFv est conçu pour cibler une molécule de surface spécifique présente sur les lymphocytes B ; ainsi la modification du fragment de reconnaissance de l'épitope permet d'améliorer la fonction cellulaire (14). Les cellules T-CAR diffèrent des lymphocytes non modifiés par la flexibilité et la longueur de la région charnière reliant le fragment ScFv à la région transmembranaire. Une fois modifiés, les lymphocytes T-CAR se multiplient en milieu de culture et sont administrés au patient. Ces cellules présentent une efficacité remarquable en ciblant les CD19 sur les tumeurs malignes des lymphocytes B pour traiter les lymphomes à lymphocytes B et les

leucémies (14). Les cellules T-CAR diffèrent des lymphocytes non modifiés par la flexibilité et la longueur de la région charnière reliant le fragment ScFv à la région transmembranaire. Une fois modifiés, les lymphocytes T-CAR se multiplient en milieu de culture et sont administrés au patient. Ces cellules présentent une efficacité remarquable pour traiter les lymphomes à lymphocytes B et les leucémies en ciblant les glycoprotéines CD19 sur les tumeurs malignes des lymphocytes B (14).

Un taux de rémission de 90% a été observé pour toutes les formes réfractaires de cancer et de rechutes après administration de CAR-T anti-CD 19. D'autres résultats prometteurs ont été obtenus dans le traitement de certains lymphomes réfractaires diffus à grandes cellules et lymphocytaires chroniques.

1.5.2. Médicaments sur le marché et en cours de développement

Le plus grand succès des thérapies T-CAR et plus exactement des anti-CD19 T-CAR a été obtenu pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et aiguë à un stade avancé (109). Deux thérapies à base de cellules T-CAR ont été autorisées sur le marché par la FDA en 2017 puis par l'EMA en 2018. Il s'agit du tisagenlecleucel (Kymriah®), il cible les antigènes CD-19 pour le traitement de certains types de lymphome non hodgkinien et de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellule B, avec un taux de rémission observé très élevé (environ 83%) trois mois après le traitement d'enfants en impasse thérapeutique (76)(110). Le deuxième traitement autorisé sur le marché est l'axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) pour le traitement du lymphome non-hodgkinien diffus, agressif, à grandes cellules B chez l'adulte (110)(111).

Tableau 15 : Thérapies cellulaires anti-cancéreuses autorisées sur le marché de 2017 à avril 2020 par l'EMA et la FDA (81)(82)(91)

Médicament	DCI	Laboratoire titulaire	Cible thérapeutique	Type	Année d'approbation	Indications principales
Kymriah®	Tisagenlecleucel	Novartis	CD19	Cellules T-CAR	FDA (2017) EMA (2018)	Leucémie lymphocytaire aiguë à cellules B et lymphome non hodgkinien

Yescarta ®	Axicabtagene ciloleucel	Kite Pharma	CD19	Cellul es T- CAR	FDA (2017) EMA (2018)	Lymphome di ffus à grandes cellules B
----------------------	----------------------------	----------------	------	------------------------	--------------------------------	--

Source: Carter S. et al. (2020). Immuno-oncology agents for cancer therapy. Pharmaceutical Journal - European Medicines Agency. (n.d). <https://www.ema.europa.eu/en> - Food and Drug Administration. (n.d). <https://www.fda.gov/>

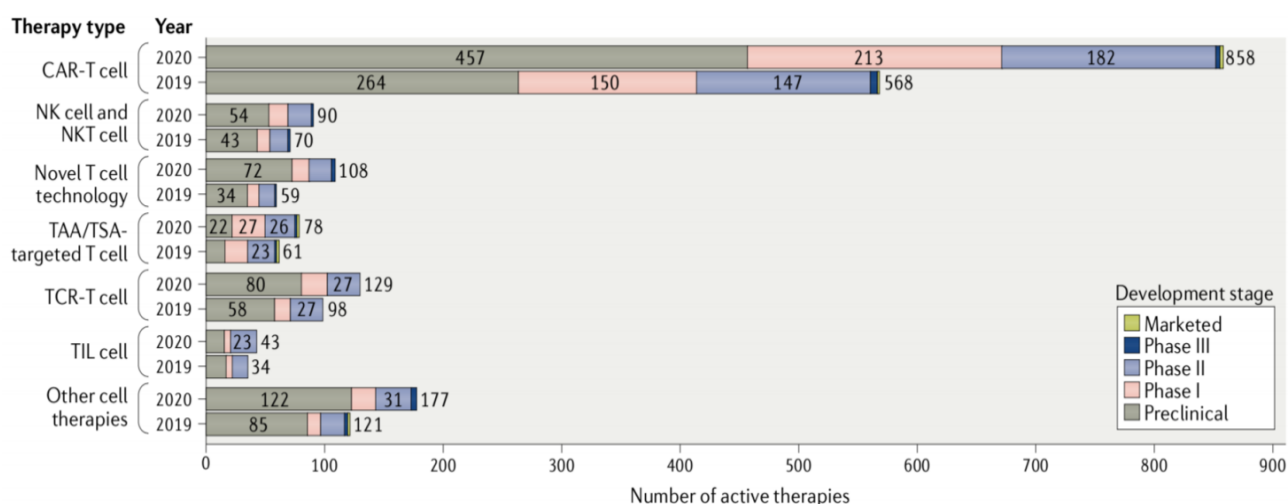
Les T-CAR se sont révélées particulièrement efficaces au cours des récents essais cliniques dans le traitement du mélanome métastatique, de la leucémie, du neuroblastome, du lymphome et du sarcome à cellules synoviales (69). De nouvelles thérapies T-CAR sont en cours de développement comme le Ceylad (T-CAR NKG2D : récepteur d'activation des cellules tueuses) (112) qui est en cours d'évaluation pour sa sécurité et son activité clinique pour sept types de cancer réfractaires. Parmi ces cancers, on retrouve deux tumeurs hématologiques (myélome multiple, leucémie myéloïde) et cinq tumeurs solides (cancer de l'ovaire, cancer colorectal, cancer de la vessie, cancer du sein et du pancréas). Deux essais cliniques de phase I ont démontré un taux élevé de rémission complète avec l'UCART19 qui sont des T-CAR anti-CD19 allogéniques pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique chez l'enfant et l'adulte (110).

Au cours des essais cliniques, **les lymphocytes TIL** ont présenté un taux de réponse entre 49-72% dans le traitement du mélanome métastatique (113), avec pour cible des tumeurs volumineuses au niveau du foie, des poumons, des tissus mous et du cerveau (107). Les TIL de par leur grande diversité antigénique se sont révélés particulièrement efficaces pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules ou encore du mélanome à fort caractère immunogène (108). De nombreux essais cliniques de phase I/II sont actuellement en cours. Les études portent sur la tolérance de ces thérapies dans le traitement de différentes néoplasies à un stade avancé comme les néoplasies liées au papillomavirus humain (HPV), les tumeurs gastro-intestinales et le carcinome ovarien. D'autres études portent sur l'association de ces thérapies avec les inhibiteurs des points de contrôle pour le traitement du cancer (108).

Les thérapies à base de lymphocytes T génétiquement modifiés et porteur d'un récepteur TCR ont obtenu des réponses cliniques significatives pour le traitement du mélanome, de l'adénocarcinome colorectal, et des sarcomes synoviaux cellulaires (109).

Les thérapies cellulaires comptent le plus grand nombre de principes actifs en cours de développement clinique en immunothérapie anti-cancéreuse. 1 483 principes actifs sont en cours de développement clinique en mars 2020, soit 472 de plus par rapport à mars 2019, avec une prédominance pour les cellules T-CAR, avec un total de 568 agents thérapeutiques et une augmentation de 164 par rapport à l'année précédente (114).

Graphique 2 : Répartition du type de thérapie cellulaire de mars 2019 à mars 2020
(115)



Source: Upadhaya, S. et al. (2020). Impact of COVID-19 on oncology clinical trials. Nature Reviews Drug Discovery

D'autres thérapies cellulaires émergentes sont en cours de développement et incluent: les lymphocytes T circulants autologues et ciblant un antigène associé à une tumeur non spécifique (TAA), ou spécifique (TSA), des thérapies cellulaires avec des lymphocytes T qui reposent sur de nouvelles technologies comme des cellules souches pluripotentes induites, des cellules $\gamma\delta$ T, des thérapies dérivées de cellules tueuses naturelles comme les NK et NKT, ainsi que d'autres thérapies cellulaires issues de macrophages et cellules souches (4).

Les principales cibles retrouvées pour les tumeurs sanguines sont : CD19 qui reste la cible privilégiée, l'antigène de maturation des cellules B et CD22. Pour les tumeurs solides, il s'agit de l'antigène associé à la tumeur, l'antigène de la membrane spécifique de la prostate et du glypican 3 pour le carcinome hépatocellulaire et les tumeurs solides embryonnaires chez l'enfant (4).

1.5.3. Limitation de ces thérapies

La première limitation de ces thérapies est l'accessibilité aux patients en raison de leur complexité technique et de la difficulté à générer des cellules immunitaires, notamment pour les lymphocytes avec une réactivité anti-tumorale (107)(108). En effet, une thérapie personnalisée comme celle-ci est difficilement accessible en dehors de centres spécialisés qui disposent d'un laboratoire de thérapie cellulaire certifié et d'une équipe médico-infirmière habilitée à gérer la toxicité potentielle de ces traitements. L'usage de ces thérapies nécessite également une sélection des patients en raison de l'intensité de la thérapie et de la durée de la mise en culture des cellules qui peut durer de cinq à six semaines environ (108). De plus, le développement de lymphocytes T génétiquement modifiés à récepteur TCR en particulier, peut prendre énormément de temps puisqu'il est nécessaire d'identifier les molécules TCR spécifiques de l'antigène parmi des milliers de possibilités. Ainsi, le développement de cette thérapie personnalisée peut prendre jusqu'à un an (107). La collecte des lymphocytes représente aussi un réel défi puisqu'elle nécessite une lésion tumorale de taille adaptée et facilement accessible par résection chirurgicale. Une autre limitation est la phase d'expansion clonale ex-vivo qui présente un taux d'échec d'environ 10% selon différentes études cliniques (108). L'infiltration du stroma tumoral par les lymphocytes peut aussi être un véritable échec chez certains patients. Le micro-environnement tumoral ainsi qu'un défaut de mécanismes régulateurs dans la reprogrammation de l'endothélium tumoral et dans l'expression de certaines chimiokines et cytokines peuvent être mis en cause. Enfin, l'effet de ces thérapies peut être limité dans le temps chez certains patients en raison d'une surexpression du récepteur inhibiteur PD-1 sur les lymphocytes transférés in-vivo par rapport à ceux présents par les lymphocytes lors de l'infusion. Cela explique la diminution du potentiel cytotoxique de ces lymphocytes, et l'absence d'une réponse durable chez ces patients (108).

Les effets secondaires varient selon la thérapie cellulaire adoptive administrée, de sa cible, de la localisation et du type de cancer traité ainsi que de l'état de santé général du patient (75).

Les effets indésirables peuvent être légers, modérés et peuvent, dans certaines circonstances, menacer le pronostic vital (75). Parmi les effets indésirables les plus

couramment retrouvés pour les thérapies cellulaires, on retrouve en plus du syndrome de libération des cytokines : de la diarrhée, une toux, une diminution de l'appétit, de la fatigue, des maux de tête, des nausées et vomissements, des tremblements, des frissons, des infections, des délires, des étourdissements, de l'hypotension, de la fièvre, une neutropénie fébrile, des épisodes de saignement, des lésions rénales aiguës, des arythmies cardiaques, de la tachycardie, des œdèmes, de l'encéphalopathie, de l'hypogammaglobulinémie, de l'hypoxie, une neurotoxicité (75)(116).

Après l'administration des T-CAR, les patients doivent faire l'objet d'un suivi particulier afin de prévenir le syndrome de libération des cytokines (117).

En cas de toxicité, l'arrêt de la perfusion cellulaire permet de limiter rapidement la toxicité. Une autre possibilité consiste à induire l'apoptose des lymphocytes T par modification génique afin que ces lymphocytes T puissent être retirés sur demande et ainsi répondre à des exigences de sécurité stricte (118). Le syndrome de libération des cytokines peut être traité par l'administration de corticostéroïdes et d'inhibiteurs à l'IL-6 (ex : le tocilizumab) (119). Néanmoins, l'usage des corticostéroïdes reste controversé en raison de la diminution considérable des cytokines inflammatoires qui peut compromettre l'efficacité du traitement. Autre difficulté, les cellules T-CAR ne peuvent pas pénétrer dans les tumeurs solides ; des études sont actuellement en cours pour contourner cette difficulté (76).

La généralisation de ces thérapies pour le traitement des tumeurs solides est un enjeu majeur mais reste un défi en raison des difficultés techniques pour trouver des antigènes cibles adaptés et en raison de l'immunosuppression et le microenvironnement tumoral relativement complexe (14). De plus, ces thérapies doivent être optimisées pour limiter la toxicité et améliorer l'efficacité anti-tumorale (14).

1.6. Immunothérapie combinatoire

1.6.1. Définition et mécanisme d'action

Malgré des résultats prometteurs et une efficacité clinique remarquable dans la prise en charge du cancer, tout particulièrement pour les inhibiteurs des points de contrôle, les mécanismes de résistance induits par l'évasion immunitaire restent un réel problème. Certains patients peuvent présenter une résistance innée au traitement alors que d'autres peuvent être répondeurs au début du traitement et développer une résistance par la suite (120).

Les patients répondeurs à la monothérapie présentent un nombre important de lymphocytes T infiltrés dans la tumeur alors que les patients non réceptifs présentent une forme de cancer qui n'active pas naturellement les lymphocytes T, pour diverses raisons et principalement pour l'absence de charges de mutations élevées dans les tumeurs. D'autres barrières pour assurer l'efficacité de ces traitements en monothérapie est aussi limitée par d'autres phénomènes de résistance par le biais de divers mécanismes génétiques et immunitaires. La présentation de l'antigène peut aussi être réduite en raison d'une perte de molécule du HLA par une mutation de la $\beta 2$ -microglobuline. S'ajoute à cela une évolution permanente de la quantité de néoantigènes selon l'élimination de ces derniers des cellules tumorales et un microenvironnement tumoral modifié. Le traitement est variable suivant le type de tumeurs selon si elles sont chaudes ou froides. Les tumeurs chaudes sont provoquées par l'environnement et émettent beaucoup de protéines inhabituelles qui sont facilement détectables par l'organisme avec une mobilisation du système immunitaire et la présence de lymphocytes T. Les tumeurs froides quant à elles résultent d'une mutation génétique, les protéines qu'elles génèrent sont moins facilement décelables par l'organisme, on constate peu de mutations tumorales, une faible charge de néoantigènes et un déficit en lymphocytes (121)(122)(123). Si les tumeurs sont chaudes, alors la prise en charge ne nécessite que des inhibiteurs de points de contrôle ou des combinaisons d'inhibiteurs et, ou d'anticorps agonistes des points de contrôle pour améliorer la fonction des lymphocytes T, alors que les tumeurs froides nécessitent l'activation des lymphocytes T au préalable (121).

La monothérapie en immuno-oncologie présente une médiane de survie inférieure aux thérapies ciblées conventionnelles ou chimiothérapies, mais une réponse plus durable. De ces observations s'est développé un intérêt particulier pour la combinaison de médicaments immuno-oncologiques avec d'autres thérapies anti-cancéreuses pour améliorer à la fois le temps de survie médian et garantir une durée de réponse clinique prolongée (124). Les autres intérêts recherchés peuvent être d'améliorer l'efficacité du traitement et d'augmenter la proportion de patients réceptifs au traitement. Cette proportion varie de 10 à 40% pour la monothérapie en immuno-oncologie. Il s'agit de limiter la toxicité et d'élargir la gamme d'indication que ce soit pour des tumeurs dites sensibles aux traitements telles que le cancer du poumon, le mélanome, le cancer du rein, le cancer de la vessie, de la tête et du cou ; ou pour les tumeurs normalement résistantes : le cancer du pancréas et de la prostate (124).

En combinant les traitements immuno-oncologiques, ou en les associant à d'autres types de thérapies anticancéreuses, les chercheurs espèrent ainsi améliorer et élargir leurs bénéfices thérapeutiques en combinant des principes actifs avec des mécanismes d'action synergiques (125)(126). L'immunothérapie combinatoire consiste ainsi à combiner des immunothérapies anticancéreuses entre elles ou associées à d'autres traitements anticancéreux (14)(21). La combinaison d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire comme les anti-CTLA-4 et anti PD-1 ont démontré une synergie positive pour le traitement du cancer (14). La stratégie combinatoire consiste à combiner des inhibiteurs de point de contrôle avec des thérapies qui augmentent l'immunogénicité des tumeurs comme la chimiothérapie et la radiothérapie ainsi que des thérapies épigénétiques. Une autre stratégie consiste à combiner ces inhibiteurs avec des thérapies qui inversent l'immunosuppression tumorale avec les macrophages associés aux tumeurs, les thérapies ciblant les Tregs et les cellules myéloïdes suppressives. Une autre stratégie consiste à augmenter la réponse immunitaire des effecteurs via des inhibiteurs de chimiotypes doubles ou triples (120).

La thérapie combinatoire consiste ainsi à améliorer l'amorçage des lymphocytes T et, ou à améliorer l'expression des antigènes par les vaccins, la chimiothérapie, la radiothérapie et les virus oncolytiques. Des tumeurs froides (peu de mutations tumorales, une faible charge de néoantigènes et un déficit en lymphocytes T) peuvent nécessiter d'agir sur les

sous-ensembles immunitaires dans le microenvironnement tumoral en modifiant les Treg, les macrophages polarisés M2 et les MDSC aux propriétés immunosuppressives recrutés par les tumeurs. Les cytokines, l'IDO et les chimiokines peuvent aussi être modulées (121).

Thérapie combinatoire pour augmenter l'immunogénicité des tumeurs : Elle implique la chimiothérapie et la radiothérapie. Ces thérapies activent le système immunitaire du patient par la libération d'antigènes tumoraux lors de la destruction des cellules tumorales et une action subversive sur les facteurs immunosuppresseurs.

La chimiothérapie (gemcitabine, paclitaxel, cyclophosphamide, cisplatine, 5-fluorouracil) à faible dose induit une mort cellulaire immunogène qui entraîne la libération d'antigènes tumoraux et l'émission de motifs moléculaires associés aux dégâts cellulaires (DAMPs), ce qui provoque une réponse immunitaire anti-tumorale. L'immunogénicité des tumeurs est augmentée par différents mécanismes comme : l'augmentation de l'expression des antigènes tumoraux et l'amélioration de la présentation d'antigènes tumoraux ; l'augmentation des effecteurs de l'immunité, les lymphocytes T, qui régulent à leur surface les molécules costimulatrices (B7-1) et régulent à la baisse les molécules co-inhibitrices (B7-H1/PDL1) exprimées à la surface des cellules tumorales. L'augmentation des lymphocytes T, notamment les CD8+ favorise la lyse tumorale via les protéines cytolytiques les granzymes et perforines et la réduction de l'infiltration des cellules myéloïdes immunosuppressives et des Treg dans le micro-environnement tumoral.

La radiothérapie élimine les cellules tumorales par l'induction d'une mort cellulaire programmée qui est l'apoptose. Elle est induite pas des lésions de l'ADN. La radiothérapie stimule aussi la libération d'antigènes tumoraux et favorise une réponse anti-tumorale. Cette thérapie peut aussi entraîner la libération de facteurs immunosuppresseurs qui à leur tour empêchent l'activation de cellules dendritiques et peuvent nuire au bon fonctionnement des cellules T effectrices. La radiothérapie favorise un micro-environnement tumoral immunosuppresseur en augmentant la transcription du HIF-1 alpha qui induit la prolifération des Tregs, l'accumulation des cellules myéloïdes immunosuppressives et la polarisation des macrophages M2 associées aux tumeurs. La polarisation des macrophages M2 et la conversion des lymphocytes T CD4+ en Tregs est favorisée par l'activation des TGF- β latents dans la tumeur (120).

La thérapie épigénétique implique des immunomodulateurs épigénétiques comme l'histone désacétylase et l'ADN méthyltransférase qui augmentent l'expression des antigènes associés aux tumeurs, ce qui induit l'amélioration de la reconnaissance immunologique des cellules tumorales et améliore la réponse anti-tumorale dans différents types de tumeurs. L'expression des molécules du HLA est également accrue et l'expression des PD-L1 sur les cellules tumorales est diminuée.

Thérapie combinatoire pour inverser l'immunosuppression des tumeurs : elle consiste à cibler des cellules immunosuppressives de l'immunité afin d'améliorer l'efficacité des inhibiteurs des points de contrôle. Ces cellules immunosuppressives impliquent les macrophages associés aux tumeurs, les cellules myéloïdes suppressives et les Treg qui sont les médiateurs principaux de l'immunosuppression tumorale induite et jouent un rôle clé dans la suppression des fonctions des cellules T effectrices.

La thérapie ciblée sur les macrophages vise les macrophages associés aux tumeurs qui favorisent la croissance tumorale, l'angiogenèse, les métastases, l'immunosuppression et le remodelage tissulaire. Ces thérapies bloquent ainsi le recrutement des macrophages, leur déplétion et reprogrammation en phénotypes anti-tumoraux. Pour le blocage du recrutement des macrophages dans le microenvironnement tumoral, il s'agit de bloquer leur infiltration dans l'environnement tumoral en ciblant les chimiokines, cytokines médiatrices de l'infiltration des macrophages en prenant pour cible les récepteurs CCR2 sur lesquels viennent se fixer les ligands CCL16, CCL8 et CCL2. L'autre stratégie consiste à réduire les macrophages associés aux tumeurs en épuisant leur nombre ou leur précurseur. Les précurseurs sont ciblés par blocage des récepteurs CF-1 qui sont retrouvés sur la plupart des cellules de lignées monocytaires. CF-1 est impliqué dans la différenciation des monocytes et macrophages. Enfin la troisième méthode consiste à reprogrammer les macrophages en phénotype anti-tumoral. Les macrophages, voit leur phénotype évoluer en phénotype immunosuppresseur qui bloque l'immunité anti-tumorale en réponse à des signaux émis par la tumeur ainsi que par le stroma tumoral. Ainsi cibler les voies moléculaires et nœuds de signalisation pour les macrophages permet d'activer la réponse immunitaire et de passer d'une action pro-tumorigène à une action anti-tumorigène.

Thérapie à base de récepteurs Toll-Like agonistes, les agonistes des récepteurs Toll-like jouent un rôle dans la maturation des cellules dendritiques et la présentation des antigènes, qui conduisent à une réponse immunitaire anti-tumorale. Ils favorisent également l'infiltration des lymphocytes T et induisent l'immunité anti-tumorale des lymphocytes T CD4+ et CD8+. Les Toll-Like récepteurs se situent à la surface des monocytes, macrophages et cellules dendritiques. Ainsi, les agonistes Toll-Like permettent d'induire une réponse immunitaire efficace contre les antigènes tumoraux (120).

Cellules suppressives dérivées des myéloïdes : ce sont des cellules myéloïdes immatures, retrouvées en grand nombre en situation pathologique. Elles sont des médiateurs de l'immunosuppression. Les thérapies qui ciblent ces cellules agissent selon trois manières différentes : par blocage de leur accumulation, de leur différenciation en macrophages ou en cellules dendritiques ; en empêchant leur recrutement, favorisé par les chimiokines : CCL2, CCL5, CCL7 et CXCL8 ainsi que par leur récepteur CCR2 et CCR4. Enfin la dernière stratégie consiste à inverser l'immunosuppression des cellules suppressives dérivées des myéloïdes. L'inhibition de la fonction immunosuppressive des cellules suppressives dérivées des myéloïdes peut être assurée par des inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 et par diminution de l'expression de l'IL-4.

Thérapie ciblant les Treg : les Treg constituent une sous-population de lymphocytes T CD4+. Ils jouent un rôle clé dans le maintien de la tolérance immunitaire. Ils présentent une action immunosuppressive via différents mécanismes comme l'inhibition de la maturation des cellules présentatrices de l'antigène par la voie CTLA-4, la sécrétion de cytokines inhibitrices telles que l'IL-10, le TGF bêta et l'IL-35 ainsi que par l'expression de perforines et granzymes qui tuent les lymphocytes T effecteurs. Les thérapies ciblant les Treg visent à leur suppression directe ou indirecte. Il existe plusieurs thérapies potentielles, et les molécules impliquées ciblent les CCR4, CD25, CTLA-4, GITR et OX40 (120).

1.6.2. Médicaments sur le marché et en cours de développement

Cinq thérapies combinatoires anti-PD-1/L1 ont été approuvées sur le marché à ce jour (68). On retrouve notamment comme combinaison d'inhibiteurs de points de contrôle, la combinaison nivolumab (anti-PD-1) et l'ipilimumab (anti-CTLA-4). Cette association a été autorisée sur le marché en 2015 par la FDA et en 2016 par l'EMA pour le traitement du mélanome métastatique. La thérapie combinatoire a démontré, lors des essais cliniques, un retard de progression tumoral deux fois plus long qu'avec le nivolumab utilisé en monothérapie et quatre fois plus long que chez les personnes traitées par l'ipilimumab dans le traitement du mélanome. Les résultats des études cliniques ont aussi démontré une augmentation de la durée de survie pour les patients atteints d'un mélanome (125). De nombreuses recherches sont en cours pour étudier la combinaison PD-1 et CTLA-4 dans les essais cliniques pour le cancer de l'estomac, la vessie, du sein, du pancréas, du rein, du poumon et de l'ovaire. En 2017, 251 essais cliniques étaient en cours, cela comprenait à la fois des essais combinant les anti-PD1, les anti-CTLA-4, ainsi que des essais avec ces deux thérapies combinées avec d'autres traitements comme la radiothérapie, la chimiothérapie, et des médicaments ciblés qui attaquent les cellules cancéreuses porteuses de mutations spécifiques.

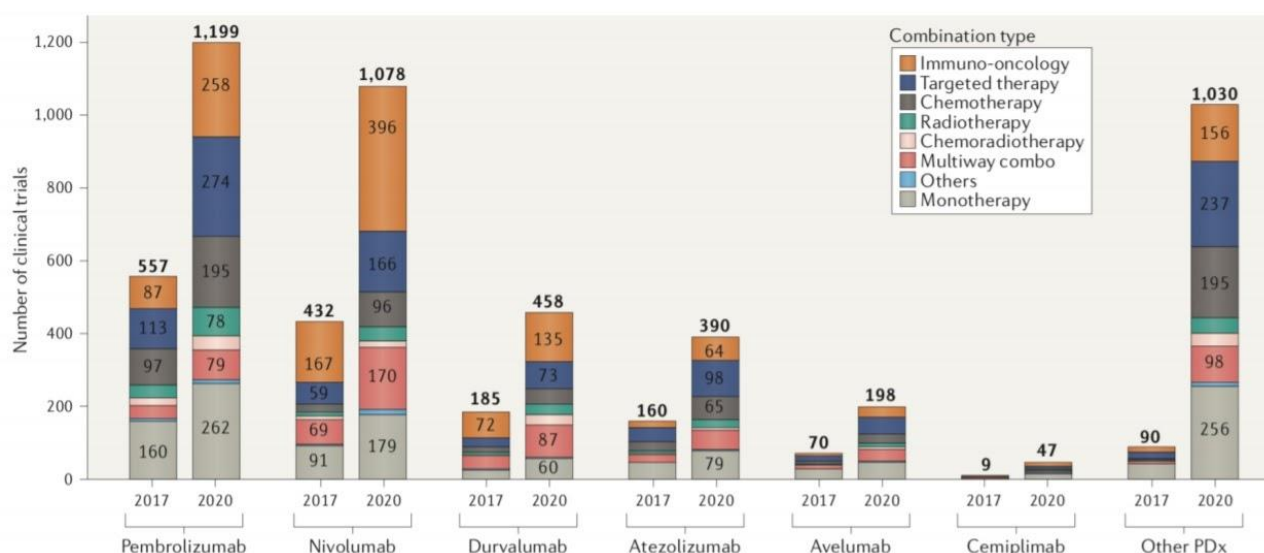
Un autre traitement combiné autorisé sur le marché par la FDA en 2017, inclus l'association du pembrolizumab avec la chimiothérapie chez les personnes atteintes d'un cancer du poumon non à petites cellules et nouvellement diagnostiquées (125). La chimiothérapie induit une inflammation en détruisant les cellules cancéreuses. Cette inflammation attire ensuite les lymphocytes T vers les cellules cancéreuses. Le pembrolizumab, inhibe les points de contrôle PD-1 qui protègent les tumeurs contre le système immunitaire. La radiothérapie, quant à elle, présente l'avantage de renforcer l'activité des inhibiteurs des points de contrôle et de provoquer l'inflammation de la tumeur, de même que les vaccins à base de protéines et de substances antigéniques (125). D'autres approches de la thérapie combinatoire incluent l'association des inhibiteurs des points de contrôle avec des vaccins réalisés à partir de néoantigènes dans le traitement du mélanome. D'autres essais pour la même indication impliquent l'association du pembrolizumab et d'un virus oncolytique, le talimogène laherparepvec qui infecte les cellules cancéreuses (125).

Le cancer du poumon et le mélanome sont les types de cancer les plus ciblés pour les essais cliniques des thérapies combinées. Ces deux cancers présentent la particularité de présenter un niveau élevé de mutations génétiques. Les autres cancers les plus ciblés pour les essais sont le cancer du sein, le lymphome, le cancer du rein et le cancer de la tête et du cou (125).

Le nombre d'essais cliniques qui utilise les inhibiteurs des points de contrôle et ciblent les PD-1 ou PD-L1 en association avec d'autres traitements est en plein essor à partir de 2011, avec un total de 467 essais cliniques en 2017. En contrepartie, le nombre moyen de patients recruté dans les essais cliniques a commencé à chuter à partir de 2012, ce qui reflète une volonté de recruter une population plus ciblée au fil des années pour les essais combinés (125).

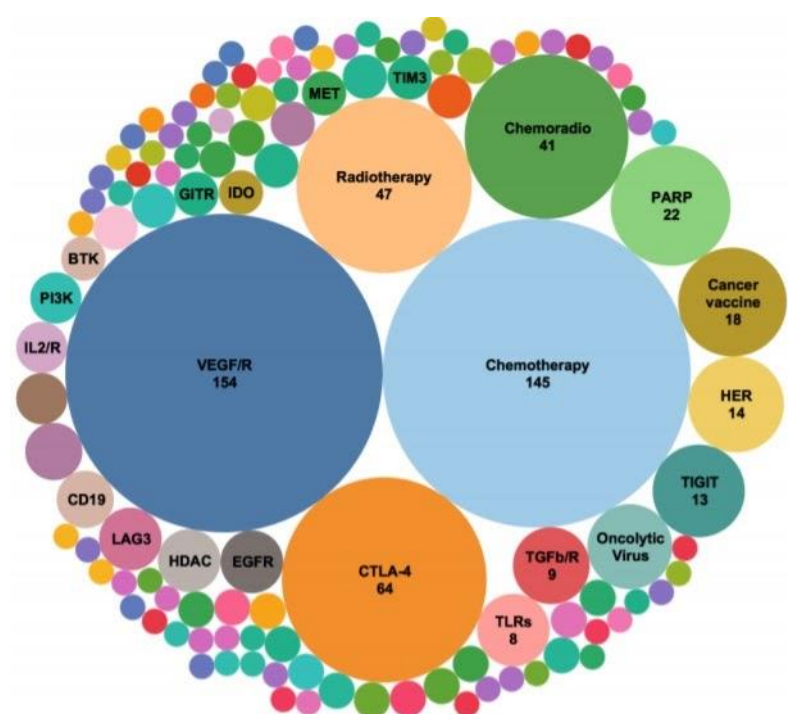
En septembre 2020, de nombreux essais cliniques sont en cours : 4 400 essais cliniques combinés anti-PD-1/L1 avec d'autres thérapies immuno-oncologiques, des thérapies ciblées, des radiothérapies et chimiothérapies (115).

Graphique 3 : Analyse des différents types d'essais cliniques combinés PD-1/L1 en 2017 et septembre 2020 (115)



Source: Upadhya, S. et al. (2020). Impact of COVID-19 on oncology clinical trials. Nature Reviews Drug Discovery

Graphique 4 : Cibles des essais combinés anti-PD-1/L1 en septembre 2020 (115)



Source: Upadhaya, S. et al. (2020). Impact of COVID-19 on oncology clinical trials. Nature Reviews Drug Discovery

Le nombre d'essais combinés a plus que triplé de 2017 à 2020 en passant de 857 à 2 900 avec 129 combinaisons supplémentaires avec 124 groupes cibles (115). Les chimiothérapies ainsi que les anti-VEGF/R (principalement avec le bevacizumab) (68) et chimiothérapies sont les agents les plus utilisés pour les thérapies combinatoires avec respectivement 154 et 145 études. Ces études ont été encouragées par l'autorisation récente d'anti PD-1/anti-CTLA-4 pour le traitement du mélanome au stade avancé et d'un anti-PD-1/chimiothérapie en traitement de première ligne pour le cancer du poumon non à petites cellules (68). Les chiffres du graphique présentent une approche fragmentée et non coordonnée pour la mise au point de médicaments de thérapie combinée anti-PD-1/L1 pour les essais cliniques (68).

L'ensemble des différentes combinaisons en cours d'essais cliniques sont décrites dans le tableau ci-dessous :

Tableau 16 : Études cliniques de différentes stratégies combinatoires pour améliorer l'immunothérapie anticancéreuse (120)

Mode d'action	Classe thérapeutique	Thérapie et médicament combiné	Immunothérapie anti-cancéreuse	Type de cancer
Augmente l'immunogénicité de la tumeur	Chimiothérapie	Gemcitabine	Vaccin GV1001 administré avec l'adjuvant GMCSF	Cancer du pancréas
			Anticorps anti-CD40 APX005M ou Nivolumab	Cancer du pancréas
			Ipilimumab	Cancer du pancréas
		Cyclophosphamide	Pembrolizumab	Sarcomes avancés et tumeurs stromales gastro-intestinales
		Cyclophosphamide	Vaccin anti-cancéreux à base de peptides	Tumeurs solides avancées
		Melphalan et dactinomycine	Ipilimumab	Mélanome avancé
		Dacarbazine	Ipilimumab	Mélanome avancé
		Paclitaxel et carboplatin	Ipilimumab	Cancer du poumon non à petites cellules, cancer du poumon à petites cellules
		Paclitaxel, Carboplatin et Premetrexed	Pembrolizumab	Cancer du poumon
		Paclitaxel, Carboplatin, gemcitabine	Nivolumab	Cancer du pancréas, cancer du sein, cancer du poumon non à petites cellules, cancer de la prostate et du poumon
			Ipilimumab	
			IL-2 à forte dose	Cancer du rein et de la peau
	Radiothérapie	Radiation stéréotaxique	Pembrolizumab et nivolumab	Cancer du poumon non à petites

			Nivolumab	cellules, glioblastome triple négatif
			Pembrolizumab	Cancer du sein, carcinome squameux de la tête et du cou
			Durvalumab et tremelimumab	Carcinome squameux local avancé de la tête et du cou
	Thérapie épigénétique	SGI-110 (inhibiteur de la DNMT ¹)	Ipilimumab	Mélanome
		Vorinostat (HDAC ² inhibiteur)	Pembrolizumab	Carcinome à cellules rénales
		Entinostat (HDAC inhibiteur)		Mélanome et cancer du poumon non à petites cellules
		Azacitidine (inhibiteur de la DNMT) + Entinostat	Nivolumab	Cancer du poumon non à petites cellules
Stratégies pour inverser l'immunosuppression tumorale	Thérapie ciblée sur les macrophages, blocage du recrutement des macrophages	Carlumab (anti-CCL2 IgG1k mAb humain (CNTO 888))		Cancer de la prostate
		PF-04136309 (CCL2-CCR2 antagoniste)		PF-04136309 + FOLFIRINOX particulièrement efficace pour le cancer avancé du pancréas
		RG7155 anticorps anti-CSF1R neutralisant		Tumeurs à cellules géantes, neurofibromatose, neurofibromes plexiformes
Stratégies pour inverser l'immunosuppression tumorale	Réduction des tumeurs associées aux macrophages (TAMs) en épuisant le stock de TAMs	PLX3397 (pexidartinib) (CSF-1R inhibiteur)	Urvalumab	Cancer du pancréas et cancer colorectal avancé
			Pembrolizumab	Mélanome et tumeur solide

	ou ses précurseurs	BLZ945 (CSFIR inhibiteur)	PDR001 (anti-PD1)	Tumeur solide avancée
		Trabectedin		En association avec DLP ³ pour le cancer ovarien ; liposarcome métastatique ou localement avancé
	Reprogrammation des macrophages vers un phénotype anti-tumoral	IPI-549	Pembrolizumab	Tumeurs solides
		RO7009789 (Agoniste CD40 Ab)	Nab-paclitaxel et gemcitabine	Adénocarcinome pancréatique
			Atezolizumab	Tumeurs solides métastatiques
	Agoniste TLR	DV821 (TLR9 agoniste)	Anticorps anti-PD1	Cancer du poumon non à petites cellules
		Poly-IC-LC (TLR3)	Pembrolizumab	Cancer du colon
	Thérapie ciblée des cellules myéloïdes suppressives	Atra	Ipilimumab	Mélanome
	Réduction de l'accumulation des cellules myéloïdes suppressives	Bevacizumab, entinostat	Atezolizumab	Carcinome avancé des cellules rénales
	Stratégies pour inverser l'immunosuppression tumorale	Blocage ou recrutement des cellules myéloïdes immunosuppressives	SX-682	Pembrolizumab
RTA-408			Ipilimumab, Nivolumab	Mélanome
Thérapie ciblée des Treg		Inhibiteur CCR4	Pembrolizumab	Tumeurs solides
		Epacadostat (inhibiteur IDO)	Durvulumab	Tumeurs solides avancées
			Atezolizumab	Cancer du poumon non à petites cellules
		Galunisertib (inhibiteur du TGF- β)	Durvalumab ou nivolumab	Cancer du pancréas

Stratégies pour concevoir et synthétiser de nouveaux chimiotypes inhibiteurs doubles ou triples qui peuvent bloquer plusieurs voies		SF1126	Nivolumab	Tumeurs solides, carcinome épidermoïde de la tête et du cou, neuroblastome, carcinome hépatocellulaire
--	--	--------	-----------	--

1- DNMT : ADN méthyltransférase ; 2- HDAC : histone désacétylase ; 3- DLP : Doxorubicine liposomale pégylée

Source: Joshi, S. et al. (2019). Combinatorial Approach to Improve Cancer Immunotherapy: Rational Drug Design Strategy to Simultaneously Hit Multiple Targets to Kill Tumor Cells and to Activate the Immune System. Journal of Oncology

Les plus gros progrès thérapeutiques observés sont retrouvés dans l'association d'inhibiteurs au PD-L1 et PD-1 avec d'autres agents anti-cancéreux comme les thérapies conventionnelles (chimiothérapies, radiothérapies, everolimus, les inhibiteurs de la tyrosine kinase), les thérapies intra-tumorales (virus oncolytiques, cytokines, agonistes, les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires), les immunomodulateurs oraux (médicaments immunomodulateurs, indolamine-2,3-dioxygénase), les anticorps monoclonaux ciblant les points de contrôle immunitaires (α CTLA4, α GITR, α CD137, α KIR, α OX40) et les anticorps bispécifiques (8).

1.6.3. Limitation de ces thérapies

De nombreuses interrogations se posent pour l'immunothérapie combinatoire comme identifier la dose et la combinaison la plus efficace. La combinaison avec des thérapies comme la radiothérapie, la chimiothérapie et des thérapies ciblées doivent encore être étudiées en raison du manque de connaissance (14).

D'une manière générale, les immunothérapies anti-cancéreuses peuvent entraîner une surcharge de lymphocytes T tueurs de cellules cancéreuses, et peuvent provoquer des réactions auto-immunes qui peuvent être exacerbées chez le patient avec un risque léthal dans les cas les plus sévères.

Afin de garantir l'efficacité et limiter la toxicité, il est nécessaire de déterminer la durée optimale de la thérapie d'induction avant d'administrer un médicament immuno-oncologique en deuxième thérapie. En raison d'un risque de toxicité accrue lié à l'immunité, il est nécessaire de trouver le juste équilibre entre le temps nécessaire pour activer suffisamment de lymphocytes T, pour renforcer l'immunité et estimer le raccourcissement du temps d'induction nécessaire afin d'éviter une réponse toxique, telle que le syndrome de relargage des cytokines potentiellement mortel (124)(125).

Malgré des perspectives prometteuses, ces thérapies présentent des difficultés pour leur développement clinique. L'immunothérapie ne fonctionne pas chez tous les patients et peut entraîner des effets secondaires sévères (75). Ainsi, la reconnaissance et la gestion de la toxicité présentent un enjeu majeur pour le succès de ces thérapies. Cette toxicité peut affecter la peau, le système endocrinien, le foie, le tractus gastro-intestinal, le système nerveux, les yeux, le système respiratoire et les cellules hématopoïétiques (21). Parmi les effets secondaires les plus fréquents, on retrouve de la fatigue, des nausées, des maux de tête, une inflammation mineure, des réactions cutanées, des plaies buccales, des syndromes grippaux, un changement de la pression artérielle (75). Tous les effets secondaires ne peuvent pas être pris en charge. On retrouve un risque qui peut être fatal pour le patient dans les cas les plus graves et qui obligent certains patients à interrompre leur traitement (21). Plusieurs antigènes associés aux tumeurs peuvent être aussi présents sur les cellules saines de l'organisme avec un risque de réaction auto-immune (21). En ce sens, les patients doivent être sous étroite surveillance, éduqués et encouragés à signaler la survenue d'évènements indésirables liés au système immunitaire (21). Des thérapies personnalisées sont également à envisager (14). Mais le cancer est instable d'un point de vue génomique et présente ainsi une hétérogénéité inter et intra-tumorale ainsi qu'une hétérogénéité clonale, ce qui représente un réel défi pour la mise en place de traitements personnalisés contre le cancer (14). Une alternative à ce problème est de développer de nouvelles techniques de séquençage : des séquençages de nouvelle génération (NGS) qui permettent le profilage de l'expression génétique et des transcriptions, ainsi que la détection de l'épissage alternatif. Cela permet aussi l'étude de variantes mononucléotidiques pour détecter les insertions, délétions, amplifications et réarrangements interchromosomiques dans l'ensemble du génome et du transcriptome (14). Les biopsies répétées pour évaluer la progression et

l'usage de biomarqueurs sont donc nécessaires pour déterminer les mécanismes de résistance. De ce fait, de nouveaux essais cliniques devront être mis en place pour tenir compte de l'hétérogénéité de ces tumeurs en ayant recours à l'analyse génomique des cellules cancéreuses et de l'ADN libre en circulation (14). Plusieurs techniques comme la cytométrie de masse, le marquage direct, les techniques d'imagerie peuvent être appliquées. Bien qu'il existe des critères de réponse clinique dans le traitement du cancer, il n'y a pas de critères spécifiques pour le suivi de ces traitements d'immunothérapie. Les marqueurs génétiques, les changements de taille des tumeurs, les nouvelles lésions tumorales, les effets indésirables, la survie des patients restent néanmoins des indicateurs fondamentaux pour les essais cliniques (14). Toute la difficulté réside dans le choix de l'immunothérapie appropriée pour le patient. Des méthodes d'essais génomiques sont en cours afin d'en connaître davantage sur la signalisation cellulaire et les biomarqueurs impliqués dans la réponse clinique. Modifier le micro-environnement tumoral et les tissus environnants permettrait d'augmenter le nombre de patients éligibles pour ces thérapies, en ce sens l'immunopharmacogénomique joue un rôle clé pour l'immunothérapie personnalisée (76). La combinaison de l'immunothérapie avec une chimiothérapie ou radiothérapie est en cours d'étude (76). Les techniques de séquençage du génome développées sont prometteuses pour l'identification des néoantigènes et la production d'anticorps monoclonaux contre les néoantigènes cibles (76).

ACCES AU REMBOURSEMENT ET FIXATION DES PRIX

1. L'accès au marché des traitements immuno-oncologiques : remboursement et fixation des prix en France, Allemagne et Angleterre

Après l'obtention de l'AMM, vient la phase de remboursement et de fixation des prix, une étape cruciale pour les laboratoires pour garantir l'accès de ces nouvelles thérapies pour le patient et garantir leur maintien sur le marché. Les agences d'évaluation des

technologies de la santé (HTA) jouent un rôle décisif dans cette procédure (127) pour inclure les nouveaux médicaments dans la stratégie thérapeutique (128). Les décisions pour le remboursement des médicaments sont prises au niveau national, ce qui complexifie la procédure. Ces mécanismes de remboursement peuvent être définis par des listes positives (ex : France) ou négatives (ex : Allemagne). Ces listes définissent si les frais des nouvelles thérapies sont pris en charge pour le remboursement (129).

L'évaluation et l'accès au remboursement d'un nouveau traitement implique : l'analyse prospective du marché du médicament, la collecte des preuves et l'évaluation du traitement, le bilan pour le remboursement, le financement et la mise en place de politiques de santé. Les différents critères d'évaluation par les HTA prennent en compte la sécurité du patient, l'efficacité clinique, l'impact économique et budgétaire, les conséquences organisationnelles, l'équité, l'éthique, la faisabilité, l'acceptabilité pour les patients et les prestataires de soins de santé (127)(130).

Ces procédures d'évaluation permettent de prendre des décisions pour le remboursement du médicament et/ou de sa tarification (ex : France, Italie, République Tchèque). Dans d'autre pays il s'agit de décider si le médicament est remboursable avec ou sans condition, ou si au contraire, on refuse son financement (ex : Norvège, Suède, Angleterre) (129).

Bien que toutes les évaluations de remboursement reposent essentiellement sur des évaluations cliniques semblables à l'évaluation de l'EMA, d'autres preuves sont en revanche évaluées selon des critères propres à chaque pays, en prenant en compte par exemple : la prévalence de la maladie et sa sévérité, la population de patients concernée et les autres alternatives thérapeutiques (127). L'analyse coût-efficacité peut avoir une importance variable dans la prise de décision. Elle est décisive au Royaume-Uni et en Suède et n'est que secondaire en Allemagne et en France (128).

Des différences significatives sont aussi retrouvées dans la procédure HTA et le remboursement que ce soit pour la disponibilité des lignes directrices pour les dépôts de dossier, les délais pour les prises de décision avant et après le lancement d'un nouveau médicament, et si les dépôts de dossier sont initiés par le fabricant ou au contraire par les organismes HTA, ainsi que si le prix est négocié dans le cadre du processus décisionnel (127).

Nous nous attacherons à décrire les procédures de remboursement et de fixation des prix de pays répertoriés parmi les trois plus grands marchés du médicament en Europe à savoir l'Allemagne, la France et le Royaume-Uni (131). Nous aborderons par la suite les difficultés qui attraient à ces procédures ainsi que les recommandations pour optimiser le remboursement, la fixation des prix et assurer le maintien des immunothérapies anti-cancéreuses sur le marché.

1.1. Procédure de remboursement

a) En France

Après l'obtention de son AMM, le demandeur doit déposer un dossier auprès de la Commission de Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) afin d'obtenir le remboursement. La CT évalue le Service Médical Rendu (SMR) ainsi que l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) indication par indication. Elle émet également une ou plusieurs recommandations concernant le SMR pour le remboursement. Ces recommandations sont ensuite transmises au Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) ainsi qu'à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM).

Le SMR évalue si le nouveau traitement a suffisamment d'intérêt pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale, il prend en compte : la sévérité de la maladie, les effets indésirables, l'efficacité, le rôle du nouveau traitement dans la stratégie thérapeutique, sa fonction préventive, curative ou symptomatique ainsi que son intérêt en santé publique. À partir de ces critères, l'UNCAM définit le taux de remboursement :

- 100% pour les médicaments jugés coûteux et irremplaçables, qui prennent en charge une affection dite de longue durée (132)
- 65% pour les médicaments au SMR important
- 30% pour les médicaments au SMR modéré
- 15% pour les médicaments au SMR faible (133)

L'ASMR est le progrès thérapeutique apporté par un nouveau médicament par rapport aux autres traitements considérés comme étant des comparateurs cliniquement

pertinents sur le marché. Il sert de référence pour la fixation des prix après négociation entre l'industriel et le CEPS. Le prix est fixé selon le tarif des médicaments pour les mêmes indications, les volumes de vente et les prix retrouvés à l'étranger. Ce prix est fixé pour une durée de cinq ans. On retrouve cinq niveaux différents d'ASMR dont :

- l'ASMR I pour les médicaments avec une contribution thérapeutique majeure
- l'ASMR II pour un progrès thérapeutique important, lorsque le médicament présente une amélioration significative en termes d'efficacité et, ou de réduction des effets secondaires par rapport aux autres alternatives thérapeutiques
- l'ASMR III pour un progrès thérapeutique modéré
- l'ASMR IV pour un progrès thérapeutique faible
- l'ASMR V pour un progrès thérapeutique insuffisant : l'inscription sur la liste positive de remboursement reste envisageable avec des critères de prix qui ne doivent pas entraîner de dépenses non justifiées (133)(134).

Un avis d'efficience peut être sollicité auprès de la Commission d'Évaluation Économique et de la Santé Publique (CEESP) pour les médicaments pour lesquels l'ASMR sollicité est élevé (niveau I, II ou III) et lorsque le traitement est susceptible d'avoir un impact considérable sur les dépenses de l'assurance maladie. Cela s'applique principalement aux médicaments qualifiés d'innovant. L'avis d'efficience prévoit la prise en charge du médicament en se basant sur les thérapies disponibles sur le marché. Le rapport coûts engagés et bénéfices attendus sur la santé du patient. La qualité de vie des patients est également prise en compte par la CT pour l'évaluation du dossier médico-économique déposé par le demandeur. La prescription du médicament par un professionnel de santé conditionne le remboursement.

Un grand nombre de médicaments anti-cancéreux en immuno-oncologie sont à usage hospitalier. Afin d'être vendu à l'hôpital, le nouveau traitement doit être enregistré sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et services publics voire sur la liste en sus. Cette liste permet une prise en charge financière par l'assurance maladie de médicaments pour certaines indications thérapeutiques en supplément des tarifs d'hospitalisation pour certaines indications thérapeutiques au caractère innovant (134)(135).

Les médicaments avec un SMR insuffisant ne peuvent être inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et services publics. L'activité hospitalière est financée selon les Groupes Homogènes de Séjour (GHS). Ce financement couvre les prestations relatives aux séjours hospitaliers. Si le médicament est inclus dans l'enveloppe des GHS, alors le prix est libre et fixé par négociation avec l'hôpital. Le SMR et l'indication du médicament sont déterminantes pour l'inscription sur cette liste (134)(135).

La liste en sus quant à elle, concerne principalement les médicaments ainsi que les dispositifs onéreux comme certains anti-cancéreux. Cette liste est définie par le ministère de la santé, avec un taux de remboursement de 100%. Afin d'être inscrit sur cette liste, le médicament doit être à usage hospitalier, le SMR doit être majeur ou important avec un ASMR de I, II ou III. Une indication avec une ASMR de IV peut être acceptée sous réserve que l'indication présente un intérêt en santé publique et qu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique. Les indications avec une ASMR V peuvent être inscrites sur la liste en sus si ses comparateurs sont inscrits sur cette liste. Des dépenses injustifiées, et des conditions nécessaires non remplies peuvent faire l'objet d'une radiation du médicament. L'utilisation de médicaments innovants dans les établissements de soins nécessite le respect des bonnes pratiques et du Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiencia des Soins (CAQES). Ce contrat est passé entre les établissements de soins et l'Agence Régionale de Santé (ARS) dont elle dépend. Le CAQES décrit un calendrier d'exécution avec des objectifs quantitatifs et qualitatifs. Un non-respect du contrat peut entraîner le déremboursement des médicaments onéreux. L'Observatoire des Médicaments, Dispositifs Médicaux et Innovations Thérapeutiques (OMEDIT) veille au respect de ces règles auprès des établissements de santé (136).

En complément des médicaments de ville et à usage hospitalier, on retrouve également les médicaments rétrocédables. Ils sont délivrés à des patients en ambulatoire par la pharmacie hospitalière sous-conditions et dérogations :

- le médicament doit être inscrit à la fois sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités, ainsi que sur la liste spécifique des médicaments vendus au public définie par le ministre de la santé après accord de l'ANSM. Le médicament doit aussi avoir une AMM ou une autorisation d'accès compassionnel/accès précoce ou encore une autorisation d'importation parallèle et remplir les conditions suivantes :

- peut-être utilisé chez des patients en ambulatoire
- n'est pas strictement à usage hospitalier
- présente des contraintes de distribution, dispensation ou d'administration
- présente des exigences pour la sécurité d'approvisionnement
- requiert un suivi de prescription ou de délivrance (134)(135)(137)(138).

Pour les médicaments éligibles à une inscription sur la liste en sus ou sur la liste rétrocession, la fixation du prix des médicaments remboursables passe par des négociations avec le CEPS. Cette procédure de fixation des prix est initiée par un dépôt de dossier auprès du CEPS (134).

L'évaluation repose sur l'ASMR, les résultats de l'évaluation médico-économique, le prix des médicaments dans les mêmes indications thérapeutiques, les volumes de vente prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'usage du médicament (139).

L'évaluation pour la fixation des prix prend en compte le marché global du médicament, et évalue les conséquences directes et indirectes des prix du nouveau traitement sur la structure des prix d'une classe de médicament ou de différentes classes thérapeutiques, avec leurs conséquences économiques associées, liées au remboursement pour les caisses d'assurance maladie ainsi que les conséquences à long terme pour les nouveaux médicaments avec les mêmes indications (134).

Pour les médicaments avec une ASMR V, le prix doit obligatoirement garantir une économie dans les coûts du traitement. Pour les médicaments avec une ASMR IV qui concerne de nombreux médicaments, l'indication en question ne doit pas contribuer à une hausse de dépenses des coûts de traitement par rapport au comparateur dans l'indication concernée.

Le prix fabricant hors taxe est négocié entre le CEPS et l'industriel selon l'ASMR attribué par la CT, les ventes prévues des médicaments, le prix des thérapies alternatives en France et parfois le prix des médicaments dans les autres pays européens (139).

Les entreprises pharmaceutiques doivent fournir au CEPS, le prix du médicament dans les autres États membres de l'UE. Après avoir pris sa décision, le CEPS, formule une proposition qui ouvre ensuite les négociations avec le fabricant (134). Pour une ASMR d'au moins IV, le CEPS s'engage à fournir une proposition dans un délai de 75 jours après l'évaluation de la CT. En cas de rejet par l'industriel, le CEPS est tenu d'examiner la contre-proposition. Le prix fabricant hors taxe est fixé au moyen d'un contrat qui est conclu pour une période d'au moins 3 ans entre le CEPS et l'industrie pharmaceutique. En cas d'échec, le prix est fixé par décret des ministres de la sécurité sociale, de la santé et de l'économie. Tout comme en Allemagne, le pouvoir de négociation reste limité. Pour les médicaments avec une ASMR de I à IV, le prix du médicament ne peut être inférieur au prix le plus bas appliqué dans les marchés européens comparables en Allemagne, Royaume-Uni, Italie et Espagne si une des conditions suivantes est appliquée :

Pour les ASMR de I à III :

- Si les principales étapes de fabrication (principes actifs, produit fini et conditionnement) sont réalisées en France.

Pour les ASMR de IV :

- Si le comparateur du médicament a un ASMR compris de I à III depuis moins de cinq ans.
- Si les analyses médico-économiques présentent des résultats favorables en termes d'efficience aux conditions de prix proposées et en l'absence de réserves méthodologiques majeures et de très fortes incertitudes :
 - Lorsque le médicament satisfait un besoin médical partiellement ou non couvert, avec un nombre insuffisant de comparateurs selon l'avis de Commission de la transparence.
 - Lorsque le médicament répond à un besoin de santé publique avec un nombre insuffisant de comparateurs.
 - S'il s'agit d'un médicament orphelin ou d'une nouvelle spécialité utilisée dans une thérapie combinatoire.

Pour les médicaments d'ASMR IV ne satisfaisant pas ces critères, le prix est fixé selon les prix des comparateurs sous brevet, sauf si des accords ont été conclus entre les deux parties. Le prix devra alors être inférieur au prix européen de référence le plus bas des marchés équivalents au marché français.

Une procédure accélérée de fixation des prix est proposée pour laquelle le CEPS s'engage à ce qu'un avenant conventionnel soit signé dans les quinze jours suivant le dépôt de dossier et que l'arrêté d'inscription et l'avis sur le prix soit publié au journal officiel dans les délais les plus stricts. Cette procédure accélérée s'applique :

- Pour les médicaments d'ASMR de I à III : ayant bénéficié d'une évaluation médico-économique qui sont favorables en termes d'efficacité dans la stratégie thérapeutique en l'absence de réserve majeure et de très forte incertitude.

- Pour les médicaments d'ASMR IV : ayant bénéficié d'une évaluation médico-économique qui sont favorables en termes d'efficacité dans la stratégie thérapeutique et avec un impact budgétaire négatif, en l'absence de réserve majeure et de très forte incertitude.

- Pour les médicaments d'ASMR V : lorsque le prix proposé ou le coût de traitement journalier, est inférieur au prix du comparateur (140).

Avant le 15 février de chaque année, les industriels doivent remettre une déclaration au CEPS qui décrit les volumes et le chiffre d'affaires réel des ventes pour chaque médicament et forme pharmaceutique au cours de l'année passée. Afin de réguler les dépenses de santé publique, une clause de sauvegarde a été mise en place. Une partie du dépassement entre la croissance du chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique et un taux de progression défini par la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) est reversée aux caisses d'assurance maladie. Le versement est effectué lorsque le chiffre d'affaires hors taxes (CAHT) réalisé en France pour les spécialités remboursables a crû plus vite que le taux de progression défini par la LFSS appelé le taux k. En contrepartie des accords de remises conventionnelles peuvent être conclus avec les laboratoires pharmaceutiques. Ces remises sont au nombre de trois : les remises par agrégats, les remises sur le chiffre d'affaires et les remises par produit. Les remises par agrégats correspondent à des clauses de sauvegardes par classe pharmacothérapeutique, ces remises sont proportionnelles au dépassement. Les remises sur le chiffre d'affaires, quant à elles sont appliquées lorsque le chiffre d'affaires dépasse un seuil conclu entre les entreprises du médicament (LEEM) et le CEPS et que le taux k est

dépassé. Enfin les remises par produits reposent sur les engagements de l'entreprise notamment pour les volumes et respect des posologies et sont indépendants de l'évolution du marché global (134)(141).

Le prix des médicaments hospitaliers est différent des médicaments délivrés en pharmacie. Une fois l'évaluation de la CT publiée pour le remboursement, le prix du médicament hospitalier est défini librement entre l'hôpital et l'industriel sauf pour les médicaments inscrits sur la liste en sus ou rétrocédables où le prix est négocié avec le CEPS. Le prix négocié définit le tarif de responsabilité qui constitue la base de remboursement pour les hôpitaux (70)(134). Le financement des hôpitaux repose sur un système de rémunération à l'activité (tarification à l'activité, T2A), avec un forfait de séjour par groupe diagnostique, par Groupe Homogène de Séjour (GHS).

Les médicaments de la liste en sus du T2A impliquent les thérapies innovantes et onéreuses avec une utilisation trop hétérogène chez les patients pour qu'elles soient intégrées dans le GHS (139). Le médicament doit répondre à quatre critères cumulatifs à savoir : la spécialité est administrée majoritairement à l'hôpital, le SMR est majeur ou important, l'ASMR est compris entre I et III. Le SMR du médicament peut être mineur si l'indication présente un intérêt de santé publique et en l'absence de comparateur pertinent. Autrement, un SMR mineur (IV) ou inexistant (V) peut être également accepté si les comparateurs pertinents sont déjà inscrits sur cette liste. Enfin dernier critère cumulatif, le coût du médicament est incompatible avec les tarifs des séjours concernés : le coût moyen par hospitalisation est évalué supérieur de 30% minimum par rapport aux tarifs de la plupart des prestations dans lesquelles la spécialité est susceptible d'être administrée. Une réforme est en cours pour inclure à l'avenir des médicaments d'ASMR IV sur cette liste (139). Le remboursement intégral se base sur le prix public, ce remboursement est assuré sous réserve que le représentant légal de l'hôpital ait passé un CAQES avec l'Agence Régionale de Santé (ARS). En cas de violation du contrat, le remboursement peut être réduit. Dans tous les cas, la différence entre la somme versée et le montant remboursé à l'hôpital ne peut être payé de la poche du patient et les gains sont répartis entre l'hôpital et l'assurance maladie (50)(134). En 2016, 55% de la dépense totale de la liste en sus concernait des médicaments anti-cancéreux (139).

b) Allemagne

Depuis janvier 2011, le fabricant d'un nouveau médicament doit déposer un dossier de demande de remboursement auprès du comité fédéral conjoint (G-BA). Ce dossier vise à décrire les bénéfices supplémentaires pour le patient en termes de mortalité et morbidité. Après avoir reçu les recommandations de l'Institut pour la Qualité et l'Efficacité des Soins de Santé (IQWiG), le G-BA a jusqu'à trois mois pour prendre une décision sur les bénéfices thérapeutiques du nouveau médicament par rapport aux comparateurs choisis. Ces recommandations fournies par l'IQWiG n'ont pas l'obligation d'être suivies par le G-BA. L'évaluation porte sur les preuves fournies dont les avantages supplémentaires par rapport au comparateur, les groupes de patients concernés par ce bénéfice thérapeutique, l'impact des bénéfices, et le degré de certitude des preuves fournies (61)(143). Le remboursement du médicament peut être limité par le G-BA et garanti sous certaines conditions.

L'évaluation pour le remboursement prend en compte la nécessité médicale, le bénéfice thérapeutique et la rentabilité du médicament, l'existence d'un traitement plus rentable avec un bénéfice thérapeutique équivalent (144).

Les bénéfices thérapeutiques sont classés en six catégories par le G-BA :

Majeur : lorsqu'on observe une amélioration importante et durable du bénéfice thérapeutique qui n'a jamais encore été atteinte avec le comparateur approprié. Ce bénéfice inclut une guérison de la maladie, une augmentation de la durée de vie, des symptômes graves atténués ou encore une prévention complète d'effets indésirables graves (143)(145).

Considérable : lorsqu'une amélioration significative du bénéfice thérapeutique qui n'était pas obtenue auparavant par rapport à la thérapie comparative appropriée est rapportée. On retrouve une atténuation des symptômes graves, un allongement modéré de la durée de vie, un « assouplissement de la maladie » ressenti par le patient, avec une diminution de la survenue des effets indésirables dont les plus graves (143)(145).

Mineur : pour une amélioration modérée ou légère de la prise en charge non obtenue jusqu'à maintenant avec le comparateur. On retrouve une réduction des symptômes non graves de la maladie ou une diminution de ces effets secondaires (143)(145). Une prestation supplémentaire mineure correspond à une amélioration modérée ou légère d'un avantage thérapeutique qui n'était pas obtenu jusqu'à présent pour les comparateurs pertinents.

Non quantifiable : si les données scientifiques fournies ne permettent pas de quantifier les bénéfices thérapeutiques apportés.

Aucun : lorsqu'aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré.

Avantage moindre : si le bénéfice thérapeutique est jugé inférieur à celui du comparateur.

Le prix du médicament est libre sur une période d'un an après l'obtention de l'AMM. Une fois ce délai passé, le prix est réglementé. Les négociations des prix pour les médicaments avec bénéfices thérapeutiques supplémentaires prennent en compte le coût annuel des comparateurs, ainsi que le prix de ces médicaments dans les autres pays européens (145).

Médicaments en ambulatoire

Si le nouveau médicament ne présente pas de bénéfices supplémentaires alors ce médicament est classé dans le groupe des prix de référence. Cette liste indique aussi le prix maximal pour lequel le médicament peut être remboursé (143). Pour les médicaments avec plusieurs principes actifs et avec des propriétés pharmacologiques et ou thérapeutiques comparables à celles des médicaments d'un groupe de référence, l'avantage thérapeutique doit être démontré par rapport à ce groupe. Pour les autres combinaisons, le bénéfice thérapeutique supplémentaire doit être démontré pour chaque indication par rapport au comparateur (145).

Si aucune liste ne s'applique au médicament, alors ce prix maximum correspond au prix du comparateur choisi. Si en revanche le médicament est jugé avoir des bénéfices supplémentaires, alors le fabricant engage des négociations avec la Fédération Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (GKV-SV) sur une période de six mois. Le prix décidé est appliqué douze mois après le dépôt de dossier de remboursement auprès du G-BA. Si aucun accord entre les parties n'est conclu, la décision finale appartient à la commission d'arbitrage (143).

Médicaments à usage hospitalier

Les hôpitaux sont autonomes dans leurs décisions d'achat. Le prix des médicaments à usage hospitalier n'est pas réglementé. Il est directement négocié entre les industriels, les hôpitaux, les chaînes d'hôpitaux et les organisations d'achats groupés. Les médicaments ambulatoires servent depuis 2017 de plafond pour la négociation des prix. Le coût des médicaments est financé par le paiement par groupe diagnostique (DRG) et est fixé à l'année (145).

Les médicaments à usage hospitalier sont remboursés en intégralité par la GKV. Le remboursement des services pour traiter le patient repose sur le système tarifaire allemand G-DRG organisé en groupes homogènes de malades. La classification DRG a recours à des règles de codages liées aux cas qui prennent en compte le diagnostic du patient (référéncé dans le catalogue ICD-10 version allemande), ainsi que les procédures médicales appliquées (référéncées dans le catalogue des opérations et actes médicaux OPS). Le G-DRG et les tarifs forfaitaires prennent ainsi en charge les traitements et l'hospitalisation du patient. Le G-DRG est mis à jour chaque année par l'Institut pour le système de rémunération hospitalier (InEK). Ces tarifs reposent sur les données collectées de plusieurs centaines d'hôpitaux des années précédentes (146).

Les hôpitaux peuvent obtenir un financement supplémentaire en plus des paiements par le DRG pour les nouvelles technologies, y compris les médicaments, lorsque les coûts ne sont pas couverts par le DRG. Deux alternatives sont alors envisageables. Une procédure de demande pour des frais supplémentaires (Zusatzentgelt) ou une procédure NUB (Nouvelle méthode d'examen et de traitement). Pour la procédure NUB, les hôpitaux

initient la procédure par un dépôt de la demande de paiement supplémentaire auprès du InEK. Si la demande est acceptée alors des négociations sont engagées entre l'industriel et les caisses maladies, puis le paiement du nouveau traitement est intégré au DRG (145).

c) Angleterre

Contrairement aux méthodes d'évaluation de nouveaux traitements en France et en Allemagne, l'Institut National pour la Santé et l'Excellence Clinique (NICE) n'évalue pas la totalité des nouvelles thérapies qui arrivent sur le marché. Le NICE publie des lignes directrices sur ses critères de sélection pour les évaluations des nouvelles thérapies. Cela prend en compte : l'apport ou non d'un bénéfice thérapeutique significatif pour la santé du patient, la proportion de patients pour laquelle ces bénéfices sont observables selon l'indication, l'impact significatif du nouveau médicament sur les politiques gouvernementales de santé, avec par exemple une réduction des inégalités en santé, un impact significatif sur les ressources du service national de santé (NHS) et si ces bénéfices proposés concernent l'ensemble des patients pour lequel le traitement est indiqué.

Les nouveaux médicaments peuvent être évalués selon deux procédures différentes à savoir :

L'évaluation technologique multiple (MTA) : elle évalue un domaine thérapeutique ou une classe de médicaments ; elle inclut de nouvelles preuves recueillies après le lancement d'un nouveau médicament ou une nouvelle modélisation économique. Ce type d'évaluation implique un large éventail de parties prenantes, avec un groupe d'évaluation qui examine les preuves fournies de façon critique pour ensuite produire un rapport d'évaluation.

L'évaluation technologique unique (STA) : concerne les nouveaux médicaments avec une seule indication et l'extension d'indications de médicaments déjà commercialisés. L'accent porte sur la présentation des preuves par le fabricant (147)(148).

Ces procédures d'évaluation pour le remboursement sont parmi les plus rigoureuses et les plus longues au monde. De plus ces lignes directrices et recommandations du NICE sont particulièrement influentes et choisies comme référence dans de nombreux marchés (149).

Les deux procédures MTA et STA prennent en compte les effets du médicament sur la santé, les coûts ainsi que la rentabilité. Le processus MTA est basé sur les preuves fournies par les personnes consultées comme le fabricant, les professionnels de santé et les représentants des équipes soignantes et d'associations de patients. Le NICE publie des lignes directrices claires concernant ses attentes sur ce qui doit être inclus dans le dossier MTA. L'évaluation STA quant à elle repose essentiellement sur les preuves fournies et présentées par le fabricant. Le contenu du dossier repose sur un modèle prescriptif fourni par la NICE. Les dossiers d'évaluation pour les deux procédures comportent une section sur le contexte, les preuves cliniques, les rapports coût-efficacité et son impact sur la NHS (148)(149)(150).

L'Organisme des Médicaments et des Produits de Santé (MHRA) a mis en place un programme d'accès précoce aux médicaments (l'EAMS) qui permet de favoriser l'accès aux médicaments innovants qui n'ont pas encore d'AMM et de couvrir un besoin non couvert (151).

Le fabricant, définit le prix du médicament et doit en informer le département de la santé dans un délai de 28 jours minimum avant le lancement du traitement sur le marché. Pour les médicaments anti-cancéreux, le NICE publie des lignes directrices dans les 90 jours suivant l'autorisation. Pour les demandes de remboursement, le fabricant dépose dans un premier temps un dossier auprès du NICE huit semaines après avoir reçu une invitation de dépôt de dossier du département de la santé, puis la quatorzième semaine, le comité d'évaluation du NICE rend une décision sur le remboursement. Si le rapport coût-efficacité différentiel (ICER) du traitement par l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) est inférieur à £ 20 000 alors le médicament est remboursé. Avec un ICER compris entre £ 20 000 et £ 30 000, le médicament est généralement remboursé. Si l'ICER en revanche est supérieur à £ 30 000, le remboursement est possible dans des cas exceptionnels. Un ICER compris entre £ 50 000 et £ 300 000 est cependant accepté pour les médicaments de fin de vie et pour les traitements hautement spécialisés pour les maladies rares. Un document de consultation sur l'évaluation est alors produit par le

fabricant, lorsque le comité d'évaluation ne recommande pas le traitement ou suggère un remboursement restreint. Le fabricant a aussi la possibilité de conclure des « Patient Access Scheme » ou des accords de partage des risques pour améliorer le rapport coût-efficacité pour obtenir des recommandations favorables du NICE.

Un fond pour les médicaments anti-cancéreux (CDF) a été mis en place en 2016 pour favoriser l'accès au marché des nouveaux médicaments anti-cancéreux avec un processus d'évaluation accéléré. Le NICE recommande les financements du CDF pour un médicament à un prix négocié si le traitement satisfait aux exigences mais qu'une incertitude clinique subsiste et nécessite davantage d'études (ex : collecte de données supplémentaires de la NHS, études cliniques). Ce fond prévoit un remboursement jusqu'à deux ans et peut être aussi utilisé pour financer les études complémentaires pour pallier à l'incertitude clinique (147)(149)(152).

La NHS doit normalement systématiquement mettre à disposition des patients le nouveau traitement dans un délai de trois mois après des recommandations positives (149). Les résultats de l'évaluation finale sont donnés avec des lignes directrices, recommandations, puis huit semaines plus tard ont lieu les négociations des prix avec les groupes de service clinique, les hôpitaux, la NHS et le fabricant. Puis des directives du NICE sont publiées (149).

Les traitements immuno-oncologiques appartiennent à la catégorie des médicaments délivrés uniquement sur ordonnance et éligibles pour le remboursement (145). Le NICE évalue les nouveaux médicaments selon leurs bénéfices cliniques, leur intérêt en santé publique et l'impact budgétaire pour la NHS. La décision finale repose essentiellement sur une analyse coût-efficacité. Le NICE n'évalue pas l'ensemble des nouveaux médicaments mais prend en compte uniquement les nouveaux médicaments et indications qu'il juge importants. Le fabricant peut faire des suggestions auprès de l'agence PharmaScan pour les évaluations.

Le NICE évalue si la NHS doit financer le nouveau traitement en se basant sur une évaluation avec le coût efficacité. Pour cela, le NICE utilise des techniques d'évaluations standards par classe spécifique de médicament. Pour l'immuno-oncologie, la méthodologie d'évaluation combine celle qui s'applique aux médicaments anti-cancéreux et pour les technologies hautement spécialisées.

La méthodologie d'évaluation des technologies hautement spécialisées inclut des groupes de patient cibles, distincts pour des raisons cliniques, et suffisamment restreints pour que le traitement soit généralement concentré dans un très petit nombre de centres de la NHS. Les traitements concernés doivent traiter une pathologie chronique et invalidante, le traitement peut être utilisé tout au long de la vie. L'accès au remboursement est évalué via l'ICER. L'ICER est un rapport coût-efficacité différentiel qui mesure la valeur économique d'une intervention, il s'agit du rapport de la différence des coûts totaux (coût incrémental) sur la différence des mesures choisies du résultat ou de l'effet sur la santé (effet incrémental). Le résultat obtenu donne un ratio coût supplémentaire par unité supplémentaire d'effet sur la santé du traitement le plus cher par rapport à l'alternative (153). Le NICE fournit des recommandations favorables si l'ICER est inférieur à £ 100 000 et dans certains cas pour des médicaments avec un ICER jusqu'à £ 300 000. Cette revalorisation peut être utilisée pour favoriser l'innovation pour des catégories de patients ayant peu d'options thérapeutiques et lorsque le médicament peut avoir un véritable impact sur la qualité de vie du patient (154).

Le NICE prend en compte pour évaluation, l'impact budgétaire et l'ICER du nouveau traitement par rapport à celui de référence. Ce rapport repose sur les années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALY). Dans la majorité des cas, le NICE donne des recommandations positives si le traitement a un ICER par rapport à celui de référence inférieure à £ 20 000. Des recommandations favorables peuvent aussi être fournies pour un traitement avec un ICER compris entre £ 20 000 et £ 30 000 si le traitement est jugé innovant et dans des cas très rares pour un ICER supérieur à £ 30 000. Un médicament rentable mais avec un coût supérieur à £ 20 millions pour la NHS au cours des trois premières années est sujet à des négociations entre la NHS et le fabricant afin de réduire le coût global. Si aucun accord n'est obtenu, après les négociations, alors la NHS peut retarder les financements jusqu'à trois ans ou plus dans des circonstances exceptionnelles.

Lorsqu'un médicament ne rentre pas dans les critères de rentabilité de la NICE, alors celui-ci peut malgré tout fournir de recommandations positives, sous réserve d'un accord sur les modalités d'accès des patients. Les soins primaires sont pris en charge selon le montant fixé par le tarif des médicaments, sur la liste de prix de la NHS ou dans d'autres cas par le prix net selon lequel les pharmaciens et médecins achètent le médicament. La

liste des tarifs des médicaments inclus les produits communément utilisés, surtout des génériques. Chaque mois le prix des tarifs des médicaments est remis à jour. La liste des prix de la NHS s'applique principalement aux médicaments de marque.

Le concept du montant remboursé est moins pertinent pour les soins secondaires car la NHS a recours à un paiement au résultat. Selon ce modèle les prestataires reçoivent un montant par patient traité, en se basant sur le traitement fourni, la durée du séjour du patient, la complexité de la prise en charge et le besoin. Dans la plupart des cas cela ne prend pas en compte directement le prix du médicament.

Le secrétaire d'état de la santé a le pouvoir de limiter les prix des médicaments. Les médicaments de marque fournis à la NHS sont soumis à l'un des deux systèmes de contrôle des prix ; le régime volontaire pour le prix et l'accès des médicaments de marques ainsi que le régime statutaire.

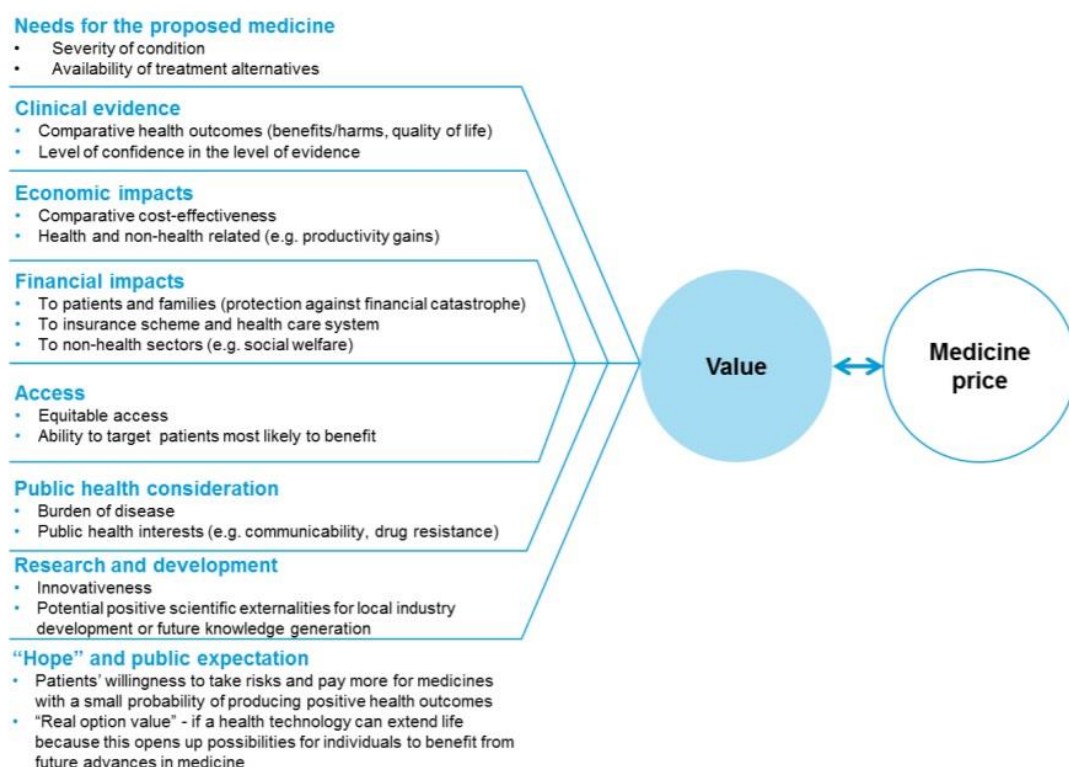
Le régime volontaire consiste en un accord convenu entre les organismes pharmaceutiques innovants, l'association britannique de l'industrie pharmaceutique et le département de la santé. Ainsi, afin d'optimiser l'accès au marché, le fabricant doit s'assurer que son médicament est éligible pour une évaluation par le NICE et si ce traitement satisfait aux exigences de rentabilité des autorités de santé. Il est aussi important de s'assurer que le médicament est éligible pour les technologies hautement spécialisées et le fond des médicaments anti-cancéreux. Pour les thérapies à haut coût, le fabricant doit prendre en considération la possibilité d'offrir un programme pour les patients (152).

1.2. Principes de tarification des médicaments au niveau global

Un premier modèle de tarification au niveau global en fonction des coûts peut être retrouvé mais est peu répandu en raison des difficultés posées pour obtenir des données fiables de coûts et de leur complexité. Il est reproché à ce modèle avec une marge bénéficiaire basée sur les coûts de production, de ne pas inciter les industriels à innover. Un autre système de tarification plus fréquemment retrouvé repose sur la valeur que les patients et systèmes de santé attribuent aux nouveaux médicaments. Concilier prix et

valeur visée devrait ainsi encourager les industriels à développer des médicaments avec les attributs les plus importants qui améliorent la santé et réduisent les risques. Malgré tout, cette approche présente un vrai défi pour l'immuno-oncologie pour évaluer, mesurer et traduire la valeur d'un médicament en prix. Cette valeur du médicament n'a pas la même définition d'un pays à un autre ce qui rend la détermination du prix d'autant plus difficile. La valeur inclut comme dimension les besoins cliniques et de santé publique, les preuves cliniques, l'incidence économique et financière ainsi que l'accès aux médicaments. L'ensemble de ces dimensions sont décrites dans le schéma ci-dessous. La recherche et développement des médicaments dans la prise en compte du prix par des prix plus élevés pour encourager l'innovation, fait encore l'objet de débat (155).

Figure 4 : Dimensions pouvant être prises en compte pour déterminer la valeur des médicaments (155)



Source: World Health Organisation. (2018). Access to medicines, vaccines and pharmaceuticals - Technical report - Pricing of cancer medicines and its impacts. WHO press. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/277190>

En cancérologie la mesure de ces dimensions est particulièrement délicate, avec beaucoup d'incertitudes. De nombreux médicaments anti-cancéreux présentent une amélioration des paramètres de substitution avec une faible corrélation avec la survie

globale et la qualité de vie. Les prix peuvent également être fixés selon les prix de référence au niveau international. Le pays concerné choisit un ensemble de pays comparables dans lequel le médicament a déjà été lancé. Il collecte le prix des pays d'intérêt et détermine le prix final du médicament selon le prix moyen, le prix le plus bas et des critères supplémentaires comme la moyenne des quatre prix les plus bas. Le prix peut-être également fixé selon des références de prix au niveau national en choisissant des médicaments comparables avec des médicaments qui ont une aire thérapeutique identique ou similaire. Enfin les prix peuvent aussi être fixés par des appels d'offres et négociations, en identifiant les exigences en matière de fourniture des médicaments : selon les volumes et fréquences des fournitures par exemple. La fixation des prix peut aussi reposer sur le contrôle du profit. D'autres utilisations impliquent la fixation d'un prix plafond ou d'un recours à l'utilisation de « Managed Entry Agreement ». Il s'agit d'accords passés entre les industriels et les payeurs qui permettent l'accès au remboursement d'un nouveau traitement sous certaines conditions. Ces accords ont recours à différentes méthodes pour gérer l'incertitude quant à la performance de certaines technologies, pour gérer leur adoption, optimiser leur usage et pour un meilleur contrôle de l'impact budgétaire. Des appels d'offres peuvent aussi avoir lieu entre industriels et payeurs, notamment au niveau hospitalier. Des systèmes de prix de référence pour les médicaments jugés identiques ou semblables, similaires, sont regroupés dans une catégorie commune et peuvent être remboursés avec une limite définie au préalable (130).

Ces prix sont ensuite surveillés, évalués et ajustés tout au long du cycle de vie du médicament. Le prix peut être réévalué lorsqu'il y a un changement dans le marché (entrée de produits génériques et biosimilaires) ou que le paysage thérapeutique est modifié avec par exemple l'extension d'indication pour le même médicament.

Les autorités gouvernementales ont également entrepris d'autres approches, liées ou non au prix, afin d'accroître l'efficacité du système et améliorer l'accès aux traitements.

On distingue du point de vue du payeur et au niveau européen, trois types majeurs d'accords d'accès au marché : les accords de paiement à la performance, les accords commerciaux ainsi que la couverture avec le développement des preuves.

Les accords commerciaux cherchent à diminuer les dépenses des traitements pour les payeurs, sans avoir recours à une collecte et analyse de données sur les données réelles

de santé des patients. Ce sont des accords qualifiés de permanents. D'autres accords nécessitent la collecte et l'analyse de données du monde réel dans le secteur de la santé selon chaque patient pour les accords de paiement à la performance ou à partir de cohortes de patients pour les couvertures de développement des preuves. Les couvertures avec développement des preuves sont provisoires, elles cherchent à minimiser l'incertitude en prenant en considération la valeur d'un médicament dans un délai imparti. Des réévaluations régulières notamment du rapport coût-efficacité, de l'ASMR, de la place du traitement dans la stratégie thérapeutique, de la population cible du médicament permettent d'ajuster les prix et le remboursement en conséquence. Les accords de paiement à la performance, quant à eux n'ont pas d'approche systématique pour traiter l'incertitude. Ils sont établis selon la valeur des traitements et cherchent à payer uniquement les patients qui obtiennent une réponse prédéfinie à un médicament, cela doit donc impliquer la définition de la réponse individuelle pour le patient. Les couvertures avec développement des preuves provisoires et paiement à la performance sont les contrats les plus valorisés par les payeurs lorsque l'incertitude du payeur subsiste quant à l'efficacité de nouveau traitement et que sa rentabilité est remise en cause, avec la minimisation des dépenses pour des thérapies innovantes qui ne sont pas rentables dans la vie réelle (129).

Le partage des risques pour l'immuno-oncologie se fait selon deux types d'ententes entre les payeurs et les industriels à savoir les « ententes à portée clinique » et les « ententes à portée financière ». Les ententes à portée clinique cherchent à limiter les incertitudes cliniques liées à l'usage d'un médicament alors que les ententes à portée financières cherchent à limiter le risque financier.

Les ententes à portée clinique incluent la couverture conditionnelle lorsque le remboursement est conditionné par des programmes d'études de suivi des patients qui bénéficient du remboursement, cela vise à garantir une efficacité minimum. Elle regroupe les ententes avec le développement de preuves. Une étude clinique spécifique est menée et une décision pour le remboursement est prise à terme. On retrouve aussi les ententes de continuation de traitement traditionnel : elles assurent que seuls les patients avec des résultats cliniques positifs bénéficient du traitement. On retrouve aussi les ententes avec remboursement en fonction de l'efficacité clinique qui regroupent les ententes avec garantie de résultats cliniques. Un ajustement du prix avec rabais est prévu si les

résultats cliniques promis ne sont pas atteints. Enfin sont retrouvées les ententes sur le processus de traitement, qui associe les conséquences du médicament sur les pratiques de prescription et décision clinique à son niveau de remboursement.

Les ententes financières comprennent les ententes avec ristournes qui permettent une réduction du prix financé par l'assureur sans diminuer le prix public officiel, les ententes prix/volume pour contrôler l'impact budgétaire lié au volume d'utilisation d'un médicament. Un prix est alors défini selon le volume de vente. S'ajoute à cela l'entente avec gratuité au début du traitement. L'industriel paye les premiers mois d'utilisation du nouveau traitement avant qu'il soit remboursé ; l'entente avec reconnaissance des dépenses concerne la reconnaissance des dépenses par les industriels dans la prise de décision pour le remboursement (156).

1.3. Les difficultés liées au remboursement et la fixation des prix pour l'immuno-oncologie

L'immuno-oncologie présente l'avantage d'améliorer la survie des patients, leur qualité de vie et d'offrir de nouvelles alternatives thérapeutiques et d'être efficace pour le traitement de tumeurs malignes multiples. Ces thérapies ont aussi un meilleur profil de toxicité par rapport aux thérapies usuelles cytotoxiques, avec des effets secondaires moins sévères grâce à leur nature immunologique spécifique et anti-tumorale (157)(158). À l'échelle de la société, ces thérapies réduisent la mortalité et les pertes économiques, elles préservent les années de travail et de productivité, réduisent les coûts des soins de santé. Elles répondent à un besoin croissant de traitements en oncologie, à différentes façons de traiter, avec une grande valeur ajoutée, mais les coûts sont croissants et le budget fixe.

On retrouve de nombreux défis propres à la perspective de chaque partie prenante. Les payeurs doivent gérer un budget limité, financer des thérapies pour un groupe restreint de patients qui ne bénéficient pas à la majorité. Les payeurs peuvent aussi être amenés à payer pour des échecs de monothérapies et traitements multiples qui peuvent perdre en efficacité dans le temps. On retrouve aussi des défis pour les industriels. Si l'accès au marché des immuno-thérapies anti-cancéreuses ne nécessite qu'un seul dépôt de dossier

d'AMM auprès de l'EMA, les évaluations pour l'accès au remboursement et la fixation des prix par les organismes HTA diffèrent en revanche d'un pays à un autre. L'accès au marché peut donc nécessiter le dépôt de plusieurs dossiers. Le développement de telles thérapies représente aussi un coût considérable pour le développement. L'enjeu pour le patient est d'avoir accès à des médicaments sûrs et efficaces au prix « juste ». Pour les médecins il s'agit de donner le bon médicament au bon patient (157).

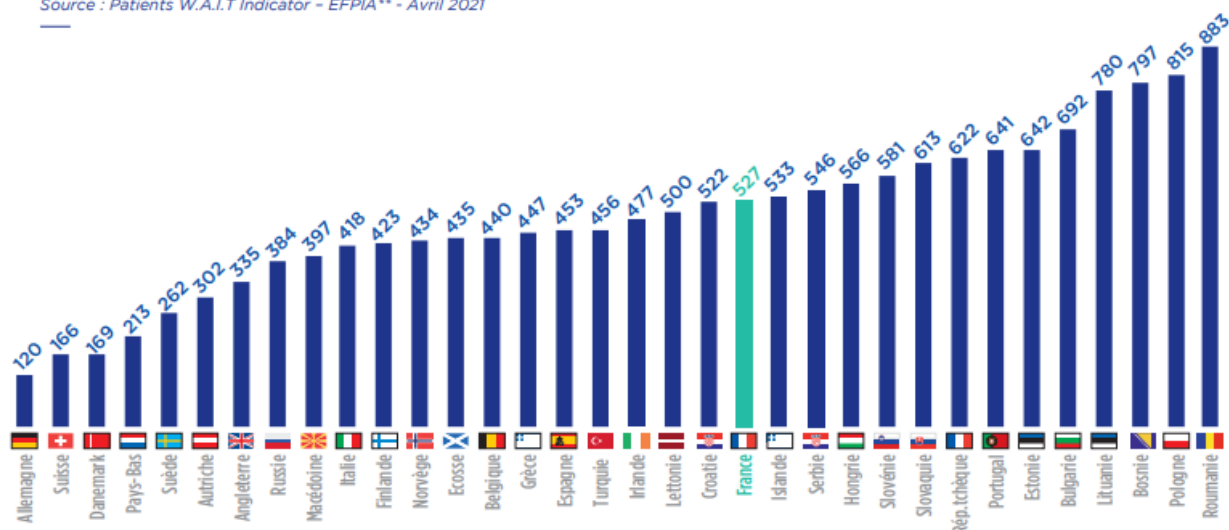
Les délais d'accès au marché représentent une difficulté majeure pour l'immuno-oncologie. Ils prennent en compte l'évaluation économique, l'évaluation du taux de remboursement ainsi que la fixation des prix. Ces délais représentent un frein pour l'accès à l'innovation en cancérologie. Alors que les délais réglementaires européens pour la mise à disposition des nouveaux traitements sur le marché sont fixés à 180 jours, ces derniers représentaient en réalité en France pas moins de 527 jours entre 2016 et 2019 (159). Des délais beaucoup plus longs ont été observés pour les médicaments innovants. Les délais moyens d'évaluation des dossiers par la HAS était en moyenne de 168 jours en 2020 selon la base de données prioritaires et la durée moyenne de négociation des prix et de publication au journal officiel était de 229 jours pour les nouvelles spécialités (génériques et biosimilaires exclus) en 2019. Selon une étude européenne, la durée moyenne d'accès au marché en 2020 pour les nouveaux médicaments avec une première AMM s'élevait à 527 jours. Cela concernait des médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou d'une présomption d'innovation par l'EMA. Le délai moyen de disponibilité de molécules était évalué de 15 à 18 mois pour le patient français, ce qui place la France à la 21^{ème} place sur 28 pays en termes de rapidité d'accès aux traitements (160).

Graphique 5 : Délais moyens d'accès au marché (159)

59 DÉLAIS MOYENS D'ACCÈS AU MARCHÉ*

(prix et remboursement en nombre de jours. Ne tient pas compte des produits ayant été sous ATU/post-ATU)

Source : Patients W.A.I.T Indicator - EFPIA** - Avril 2021



* Nouvelles entités chimiques ayant obtenu une première autorisation de mise sur le marché en 2016 et 2019 ; évaluation du délai moyen entre l'obtention de l'AMM et la commercialisation.

** EFPIA : European Federation of Pharmaceuticals Industry and Associations.

Source : Leem les entreprises du médicament. (n.d). <https://www.leem.org/acces-au-marche>

Cet allongement des délais s'explique par une complexité croissante des évaluations pour le remboursement favorisé par un manque de robustesse des données, une délivrance de plus en plus précoce des AMM par l'EMA, souvent à titre conditionnel, avec des données souvent estimées immatures (le plus souvent en phase 2 des essais cliniques). Ce manque de données conduit à un excès de prudence dans les évaluations de l'ASMR de médicaments considérés comme innovants. En 2020, une majorité de médicaments, 67 ont obtenu une ASMR de V, contre 34 pour les médicaments d'ASMR de IV et 25 pour les médicaments d'ASMR de I à III (161).

Des difficultés d'évaluation pour le SMR, l'ASMR, ainsi que pour la fixation des prix pour ces thérapies innovantes ont été identifiées. On retrouve de l'incertitude sur l'apport thérapeutique des nouveaux traitements en termes de sécurité et d'efficacité en raison des mécanismes de résistance qui nécessitent des thérapies combinatoires, avec l'usage de ces traitements en deuxième et troisième intention, ainsi que des effets secondaires qui rendent l'évaluation des bénéfices-risques et coûts-efficacité d'autant plus complexe. Les réponses sont tardives avec des durées de traitement variables et des doses différentes. L'évaluation présente aussi le risque de sous-estimer les bénéfices cliniques

s'il y a un effet supplémentaire minime sur la survie globale et la survie sans progression avec un meilleur profil de sécurité et moins d'interventions, d'hospitalisations. Cette complexité a des conséquences directes sur les procédures d'évaluation pour le remboursement et la fixation des prix (157). Il se pose alors le problème de faire face à l'arrivée d'un nombre croissant de traitements innovants en immuno-oncologie, toujours plus coûteux, de garantir l'égalité d'accès aux soins tout en respectant l'équilibre des comptes sociaux et en assurant la rentabilité (140).

Ces évaluations pour le remboursement ont fait l'objet de plusieurs radiations pour des immunothérapies anti-cancéreuses normalement inscrites sur la liste en sus, ce qui est le cas pour le Yervoy® (ipilimumab) évalué avec un SMR insuffisant. Le traitement en association avec l'Opdivo® (nivolumab) a en revanche été reconnu comme traitement de première intention pour certains cas de mélanomes métastatiques. Cela a pour conséquence d'induire des discriminations entre les patients selon le type de mutations retrouvé chez eux. Des cas similaires ont été retrouvés pour l'Avastin® (bévacicumab) pour le carcinome du col de l'utérus (139).

Des difficultés d'évaluation de la valeur des traitements immuno-oncologiques :

les décideurs doivent évaluer des thérapies sur la base de preuves fournies à un stade précoce et donc moins complètes. Pour l'évaluation de l'efficacité clinique, des mesures usuelles comme la survie médiane ne sont pas applicable en raison d'une proportion significative de patients qui restent en vie à la fin des essais cliniques. La tolérance, sécurité est aussi difficile à évaluer en raison d'une moins bonne familiarité avec les effets secondaires. De plus, une toxicité peut survenir de nombreuses années après l'arrêt du traitement (55). L'immuno-oncologie combinatoire ajoute une complexité supplémentaire pour les évaluations en termes d'efficacité et de rentabilité (162).

Le rapport coût-efficacité différentiel (ICER) reste l'outil de référence pour les évaluations médico-économiques pour évaluer la valeur de nouveaux traitements par rapport aux soins de santé disponibles sur le marché, il s'agit d'un outil normalisé pour l'ensemble des pathologies, pour évaluer l'efficacité d'un traitement dans un environnement où les ressources sont limitées. L'ICER correspond aux coûts additionnels d'une unité de résultat obtenu pour un traitement par rapport aux autres (163). Cet outil présente néanmoins

une capacité limitée pour prendre en compte la perspective des patients (65). Les modèles économiques couramment utilisés dans les évaluations médico-économiques reposent avant tout sur les effets du traitement en tenant compte des effets secondaires rapportés dans les essais cliniques et la littérature scientifique. Ces modèles économiques présentent en revanche un manque de considération de la perspective du patient. Afin de pallier à ce problème, la FDA a choisi de développer un programme de développement du médicament pour prendre en compte le point de vue du patient dans les procédures d'évaluation réglementaires. De tels retours sont généralement collectés lors de la phase de développement avancé, plus particulièrement pour les médicaments qui ont fait l'objet d'une approbation accélérée. La qualité de la modélisation et sa capacité à estimer l'ICER repose avant tout sur la robustesse des données pour créer le modèle en question (66). L'émergence de nouvelles thérapies en immuno-oncologie avec les inhibiteurs des points de contrôle a mis en évidence de nombreuses difficultés en modélisation économique. Des différences sont par exemple observées en pharmacodynamique, pour les réponses cliniques et progressions (ex : pseudo-progression) et empêchent une analyse précise du coût-efficacité (164).

Les mécanismes pathologiques varient selon le type de tumeur, l'altération génétique et sa localisation, avec de l'hétérogénéité rapportées dans les pathologies. De plus les données cliniques sont limitées en raison des populations de petites tailles étudiées, d'un suivi patient relativement court et d'effets thérapeutiques influencés par des thérapies antérieures (65). On retrouve également de l'incertitude pour évaluer l'efficacité en raison des conséquences qu'ont les thérapies sur les critères d'évaluation clinique des nouveaux traitements. Cela influence la survie globale et notamment la hauteur du plateau de la courbe de survie globale plutôt que la médiane de survie sans aggravation, ainsi que la médiane de survie globale. Or l'analyse coût-efficacité reste un outil important pour évaluer la valeur des nouveaux traitements avec une mesure en commun pour évaluer des avantages pour la santé, mais cette mesure peut être limitée lorsque des données sur le long terme pour des paramètres critiques comme la survie globale ne sont pas disponibles (162).

Tous ces facteurs contribuent à augmenter l'incertitude des modèles économiques à laquelle vient s'ajouter l'incertitude statistique. Les différents organismes d'évaluation

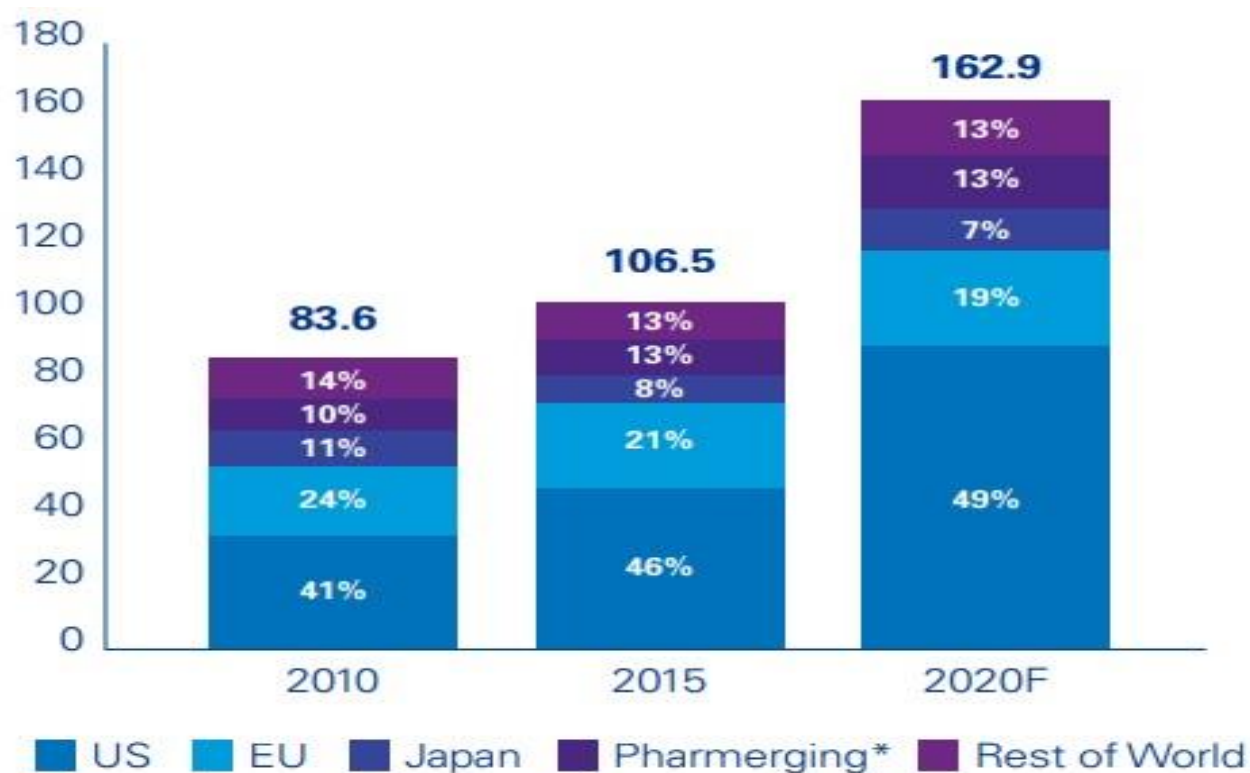
des technologies de la santé tentent de pallier au problème en adoptant un ICER seuil inférieur pour les évaluations médico-économiques pour des cas particuliers selon la sévérité de la maladie, les maladies rares et les thérapies de fin de vie. D'autres préfèrent maintenir le même seuil afin d'évaluer l'ensemble des médicaments selon une norme commune (65). Cette difficulté résulte d'un échec dans la procédure d'évaluation du remboursement en raison d'un rapport coût-efficacité jugé insuffisant pour certaines immunothérapies anti-cancéreuses, comme le Provenge® (sipuleucel-T) qui a fait l'objet de refus de remboursement, de réévaluation aux États-Unis, aux Royaume-Unis et en Europe en raison d'un ratio coût-efficacité jugé inacceptable, avec un coût par QALY de pas moins de £50,000 (58 940,49 €) en 2014 (157).

D'autres difficultés retrouvées sont relatives à la fixation des prix qui ne reflètent pas le caractère innovant du traitement. L'absence d'amélioration du service médical rendu est retrouvée pour 80% des nouveaux médicaments et les traitements qualifiés d'innovant ne se présentent en moyenne qu'une à quatre fois par an. L'égalité d'accès aux soins reste problématique tout comme le maintien des budgets en assurant la rentabilité dans l'industrie pharmaceutique. Réaffirmer le caractère innovant du médicament conditionne l'augmentation des prix par rapport aux traitements sur le marché (137). Enfin il est très difficile d'évaluer l'impact budgétaire en raison du manque de connaissances dans le choix des doses pour les patients, du manque de directives pour l'arrêt du traitement et de l'émergence de nouvelles combinaisons thérapeutiques en immuno-oncologie (162).

Un accès inégal pour les traitements immuno-oncologique est retrouvé dans le cadre de non-inscriptions sur la liste en sus ou encore de radiations notamment pour le traitement du mélanome. En 2017, le Yervoy® (ipilimumab) était jugé avoir un SMR insuffisant et sans ASMR alors que son recours en association avec Opdivo® (nivolumab) est reconnu comme traitement de première intention par l'Institut National de Lutte Contre le Cancer pour le mélanome métastatique. Cela entraîne des inégalités d'accès aux traitements suivant le type de mutation du patient avec un accès par le circuit des médicaments de ville et un accès à l'hôpital qui ne sont plus garantis (139).

Des coûts considérables liés aux traitements immuno-oncologiques ont également été identifiés. Depuis quelques années déjà, la pérennité économique des systèmes de santé est devenue une préoccupation mondiale. Malgré les bénéfices de ces traitements pour le patient en termes de survie globale et d'amélioration de la qualité de vie, ces médicaments restent en revanche très coûteux, et les dépenses et impacts sur le système de santé doivent être évalués avec une grande précaution (165). Le coût de ces nouvelles thérapies fait objet de débats, sur leur caractère abordable, et le maintien ou non de prix élevés dans le temps pour ces traitements (158). Le prix des immunothérapies anticancéreuses est source d'inquiétude, et pourrait représenter une menace pour l'accès au soin pour l'ensemble des patients, avec un impact budgétaire qui remet en cause les protections sociales en France pour garantir l'accès à l'innovation et les meilleurs traitements pour les patients (70). Les dépenses au niveau global en oncologie ont considérablement augmenté. Ces dépenses incluent le prix d'acquisition, le diagnostic, la chirurgie et la prise en charge des soins palliatifs. Les dépenses connaîtraient une augmentation de 53% dans le monde de 2015 à 2020 en passant de 83,6 milliards USD à 162,9 milliards USD. Les plus grandes dépenses en 2020 en oncologie étaient pour les États-Unis de 49% et de 19% en Europe (70).

Graphique 6 : Dépenses mondiales en oncologie en 2010, 2015 et 2020 (exprimées en milliard USD) (166)



Source: KPMG. (2018). The future of oncology A focused approach to winning in 2030. <https://institutes.kpmg.us/healthcare-life-sciences/articles/2017/the-future-of-oncology.html>

En 2014, les dépenses américaines en médicaments anticancéreux ont atteint 42,4 milliards de dollars, selon IMS Health (165).

De plus, il a été estimé que le coût des nouvelles thérapies anti-cancéreuses en recherche et développement (développement pré-clinique et clinique inclus) s'élevait à environ un milliard de dollars. Les coûts développement pré-clinique et clinique pour les médicaments ont augmentés de façon exponentielle, avec des coûts compris entre 648 millions et 2,7 milliards de dollars US pour les traitements anti-cancéreux. Cette augmentation des coûts s'explique en partie par la complexité et le temps requis lors des essais cliniques de phase III pour le cancer. En effet, l'approche thérapeutique est diversifiée : anticorps monoclonaux, inhibiteurs des points de contrôle, thérapies cellulaires, vaccins anti-cancéreux... S'ajoute à cela l'hétérogénéité des tumeurs, avec

des réponses différentes selon le patient, et des effets observés sur le long terme parfois plusieurs mois après le traitement (158). Les dépenses en France pour les médicaments anti-cancéreux s'élèvent à 3,2 milliards d'euros et les nouvelles thérapies anti-cancéreuses apporteraient un surcoût estimé entre 1 et 1,2 milliard d'euros. Le coût estimé pour une immunothérapie anti-cancéreuse s'élèverait à 80000 euros minimum par an et par patient (139).

En 2016, 80% des dépenses en milieu hospitalier pour les ATU concernaient des médicaments anti-cancéreux parmi lesquels deux inhibiteurs des points de contrôle : l'Opdivo® et le Keytruda®.

Ce dépassement des coûts présente aussi un défi pour la durabilité des dispositifs ATU à terme (139).

Le coût des immunothérapies anti-cancéreuses peut varier selon le type de tumeur. Avec l'extension de nouvelles indications, le coût de ces thérapies peut ne pas être gérable dans la durée. En 2016 une étude a été réalisée, pour évaluer les coûts au niveau mondial par patient pour le traitement des inhibiteurs des points de contrôle pour le traitement du mélanome métastatique, le cancer du poumon non à petites cellules et le carcinome à cellules rénales. Le pembrolizumab représentait un coût par patient et par an de \$ 145,010 et de \$ 130,511 pour le traitement respectif du mélanome métastatique et le cancer du poumon non à petites cellules. Le coût mondial du traitement par an pour le pembrolizumab dans les mêmes indications était estimé à \$ 3,8 milliards et \$ 83,9 milliards. Pour le nivolumab, on retrouve des coûts annuels par patients toujours pour les mêmes indications de \$64,680 and \$44,100 et une estimation du coût mondial par patient de 1,7 milliard de dollars et de 47,2 milliards de dollars (165).

Une analyse des prix en France des médicaments contre le cancer a démontré une augmentation régulière par année de vie gagnée de 11% chaque année entre 1995 et 2016 (139). Les dépenses liées aux immunothérapies spécifiques du nivolumab, pembrolizumab et ipilimumab ont pratiquement plus que doublées en un an de 2015 à 2016 en passant de 120 millions d'euros à 340 millions d'euros. Cette augmentation évolue avec les extensions d'indications (70). L'Optivo®(nivolumab) a connu après l'obtention de son ATU en 2014 une augmentation de ses dépenses de 210 millions

d'euros entre 2015 et 2016 et avec des dépenses en 2016 de 55% de la dépense totale des médicaments. Ces coûts remettent directement en cause le système ATU qui permet une indemnité de mise à disposition par les industriels sans négociations particulières avec les pouvoirs publics.

Face à cette situation, plusieurs campagnes publiques dénoncent la pression financière exercée sur les systèmes de santé par les industriels. Ce qui est le cas de la campagne lancée par médecins du monde en 2016 dénonçant dans des phrases chocs, les prix « exorbitants » de traitements contre des maladies graves notamment en cancérologie sur les réseaux sociaux (ex : cancer du sein). L'ONG dénonce le fait que les industries pharmaceutiques tendent à fixer leur prix en fonction de la capacité maximale des États à payer pour avoir accès au traitement. Le prix du traitement Keytruda avec un prix de 100000 € par an, et par patient, était vivement critiqué lors de cette campagne (167). Autre exemple avec le magazine Basta et son Observatoire des multinationales qui dénoncent dans ses « pharma papers », « les immenses profits » amassés par l'industrie pharmaceutique chaque année aux dépens de la sécurité sociale et des budgets publics « en instrumentalisant » médecins et décideurs. Ces profits réalisés par les industriels représenteraient ainsi une menace pour l'universalité du système de santé (168).

L'industrie pharmaceutique, quant à elle reproche le manque de valorisation et de rémunération de l'innovation à sa juste valeur. Avec notamment une pression importante en Allemagne par rapport à d'autres pays européens avec des prix nets après remise bien inférieurs aux voisins outre-Rhin et des rapports prix-volume qui entraînent un rapide plafonnement des gains. La pertinence des comparateurs lors de l'évaluation du remboursement est aussi régulièrement remise en cause par les industriels (139).

1.4. Optimiser la procédure de remboursement et de fixation des prix de l'immunothérapie anticancéreuse

L'immuno-oncologie a une approche fondamentalement différente des thérapies anti-cancéreuses usuelles. Il est donc nécessaire d'adopter un cadre approprié pour évaluer la valeur médico-économique de ces thérapies (55).

Lors de l'évaluation pour la fixation des prix, les décideurs doivent faire face à différents dilemmes : évaluer si les nouvelles immunothérapies répondent à un réel besoin, si la thérapie est efficace et qu'elle apporte de meilleurs bénéfices thérapeutiques par rapport aux autres alternatives médicamenteuses sur le marché, si les coûts investis en valent la peine, et que la thérapie est rentable (rapport coût-efficacité). D'autres interrogations impliquent l'évaluation de l'impact budgétaire, du contrôle de l'utilisation de ces thérapies et restrictions. Finalement, il conviendra de déterminer si un investissement dans ces soins de santé doit être réalisé par la mise en place de politiques de santé (55).

Nous avons précédemment explicité la complexité du système de fixation des prix pour l'immuno-oncologie. Au regard de la gravité de ces pathologies, des potentiels bénéfices attendus pour les patients mais aussi du coût de ces traitements innovants, nous aborderons les différents leviers pour optimiser la procédure de remboursement et fixation des prix de ces thérapies.

Des procédures anticipées sont envisageables pour les immunothérapies anticancéreuses, si elles justifient leur caractère innovant. Cette appréciation est indépendante du SMR et de l'ASMR. D'après la HAS, des médicaments avec une nouvelle modalité de prise en charge que ce soit pour la classe thérapeutique et le mécanisme d'action sont considérés comme des thérapies innovantes.

Le médicament doit également apporter un progrès clinique pertinent par rapport aux autres thérapies disponibles selon les résultats annoncés pour l'efficacité, la tolérance, l'accès au traitement ou encore répondre à un besoin non couvert pour notamment une population particulière, lorsqu'il n'y a pas d'autres alternatives. L'immunothérapie jugée innovante, peut alors faire l'objet d'une évaluation précoce par la HAS avec un dépôt de dossier au moment de la demande d'AMM. Cette instruction anticipée permet d'obtenir un avis accéléré peu de temps après l'obtention de l'AMM. Après dépôt du dossier pour évaluation précoce auprès de la HAS, la CT rend un avis sur le caractère présumé innovant de l'immunothérapie. Si le traitement est jugé innovant alors le demandeur peut déposer un dossier auprès de la CT pour évaluation du SMR et de l'ASMR. La procédure d'évaluation se déroule ensuite selon les procédures décrites précédemment (137)(169).

Raccourcir les délais de négociation des prix, pour cela il a été proposé d'encadrer d'avantage la négociation des prix des médicaments. Un accord-cadre a notamment été signé entre le CEPS et le Leem afin de respecter les délais réglementaires de 180 jours d'ici 2022. L'avenant signé prévoit un calendrier pour ces négociations (170), avec l'introduction de procédures fast-track et d'une procédure d'arbitrage. La procédure fast-track prévoit une durée de 15 jours pour la fixation des prix à compter du dépôt de la demande. L'accès à cette procédure est basée sur l'évaluation médico-économique de la HAS. Les traitements pouvant en bénéficier sont les médicaments d'ASMR de I à III avec une stratégie thérapeutique jugée dominante en terme d'efficience. Cette procédure est aussi ouverte aux médicaments d'ASMR IV si l'évaluation économique révèle un impact économique. Après 10 séances de négociations infructueuses, une procédure d'arbitrage peut-être engagée par le Président du CEPS (171). D'autres mesures prévoient des définitions de comparateurs que le CEPS peut prendre en compte pour son évaluation. Le comparateur est retrouvé par défaut dans les évaluations médico-économiques. D'autres comparateurs peuvent être choisis s'ils préfigurent dans les alternatives thérapeutiques et ont la même indication et le même ASMR. D'autres mesures prévoient une stabilité des prix nets des médicaments d'ASMR compris entre I et III au cours des cinq premières années de commercialisation des médicaments les plus innovants. En outre, les médicaments d'ASMR IV ou V pourront bénéficier d'une période de stabilité de trois ans (140)(160)(171).

Des rencontres précoces avec les payeurs, les associations de patients et les médecins sont vivement conseillées (157). Ces rencontres peuvent avoir lieu au niveau national (HAS pour la France, NICE et MHRA pour l'Angleterre, G-BA et BfArM pour l'Allemagne) ou au niveau européen avant les demandes d'inscription au remboursement, avec des consultations parallèles pour avis scientifique entre l'EMA et les organisations HTA.

En novembre 2021, le règlement HTA a été adopté par le conseil de l'Europe pour l'évaluation des technologies de la santé et rentrera en vigueur en janvier 2025. Il remplace le système actuel basé sur le réseau volontaire des autorités nationales (réseau HTA) et la coopération par projet financée par l'UE (actions conjointes EUnetHTA) par un cadre permanent de travail conjoint.

Ce règlement implique la mise en place d'évaluations cliniques et scientifiques conjointes, avec une collaboration active de l'ensemble des états membres, une simplification dans les procédures administratives avec la soumission unique des données et documentations relatives aux nouveaux traitements au niveau européen. La valeur ajoutée du nouveau médicament sera déterminante pour la prise de décision pour la tarification et le remboursement. Ces consultations pourront aussi servir d'échanges entre les autorités de santé au niveau national et les industriels pour le développement du médicament, pour évaluer et assurer la disponibilité de toutes les preuves et satisfaire les exigences réglementaires. Un nouveau groupe de travail (Heads of Agencies group-HAG) pour la mise en place du règlement, a été établi et comprend 13 États membres dont la France et l'Allemagne qui accompagne les différents pays dans la mise en place du nouveau règlement avec un rôle de conseil pour les décideurs.

L'EUnetHTA 21, n'est plus une action conjointe ; un consortium conjoint a été créé à la place, dirigé par l'organisme néerlandais. Les JSC (joint scientific consultation) donnent des conseils scientifiques aux développeurs de médicaments après les études de faisabilité et avant la mise en place d'essais cliniques pivots pour améliorer la qualité et la performance des preuves en parallèle des procédures d'avis scientifique de l'EMA. Ces échanges concernent le choix du comparateur, des résultats pertinents pour la qualité de vie, les groupes de patients pour les études pivots et post lancement et le plan de génération de preuves économiques. Pour solliciter une JSC, le traitement doit satisfaire les exigences suivantes : satisfaire un besoin médical non-couvert, un mécanisme d'action nouveau et unique pour traiter un problème médical, avoir un impact potentiel sur la vie du patient, la santé publique, les systèmes de soin, avoir une dimension transfrontalière importante et faire partie des priorités de l'Union en matière de recherche clinique (172)(173).

Des rencontres ont été mises en place au niveau national par la HAS et la Direction de l'Évaluation Médicale Économique et de Santé Publique. Pour être éligible, le médicament doit être jugé innovant et être en cours de développement clinique, avec une phase II achevée, avant les essais cliniques de phases III. Les protocoles des essais cliniques de phases III doivent être non finalisés. Ces rencontres avec la HAS sont gratuites et confidentielles à la demande de l'industriel. Elles ne sont pas une évaluation et ne

permettent pas de prédire avec certitude les recommandations de la CT pour le remboursement ou de la CEESP après évaluation du dossier final. Ces rencontres précoces permettent en revanche d'aborder les différentes problématiques liées au développement clinique, d'obtenir des recommandations pour la mise en place d'études cliniques ou médico-économiques pour les dossiers d'efficience pour la CEESP. Une rencontre précoce peut aussi être sollicitée auprès du Service Évaluation Économique et de Santé Publique (SEESP). Ce type de rencontre précoce peut être demandé avant la mise en place des essais de phase III, ou avant le dépôt de dossier médico-économique auprès de la CEESP (137)(174). L'industriel a également la possibilité de réaliser un pré-dépôt après avis du comité d'évaluation pour l'AMM au niveau européen (139).

La définition de l'innovation et le développement de procédures accélérées pour les procédures d'évaluation pour le remboursement devraient être appliqués. La FDA définit le médicament innovant comme des médicaments utilisés en monothérapie ou en association dans le traitement d'une maladie grave ou mortelle, avec des indicateurs cliniques et des bénéfices significatifs par rapport aux autres thérapies. Les italiens le définissent comme un traitement qui traite des pathologies graves, répond à un besoin médical couvert ou mal couvert et apporte un service médical rendu avec une amélioration de la survie globale, auxquels des critères médico-économiques viennent s'ajouter. Définir l'innovation en immuno-oncologie permettrait ainsi de prioriser les moyens et de mettre en place des procédures accélérées en post-AMM pour le remboursement (139).

Anticiper l'arrivée des immunothérapies anti-cancéreuses innovantes sur le marché est également capital. Plusieurs pays comme le Canada ou encore le Royaume-Uni ont développé des dispositifs de détection précoce des médicaments innovants afin de garantir aux acteurs du secteur de la santé, une vision anticipée du marché en amont des AMM, d'un à trois ans en moyenne. L'Horizon Scanning retrouvé dans le système anglais permet par exemple de décrire les thérapies, les cohortes de patients impliquées et donne une estimation du nombre de patients. Il fournit aussi des informations concernant les comparateurs sur le marché, les preuves cliniques de l'efficacité. Dans cet optique, un Comité de Prospective des Innovations Médicamenteuses (CPIM) a été mis en place par le CEPS pour appréhender notamment l'arrivée d'immunothérapies anti-

cancéreuses innovantes qui peuvent avoir un impact significatif sur les dépenses de santé dans les prochaines années et pour mieux prévoir les conséquences cliniques, financières et organisationnelles de ces nouvelles thérapies. Le CPIM répertorie aussi les innovations et réalise des analyses sur le marché du médicament (139)(175). Les informations fournies concernent les molécules en cours de développement clinique en phase II ou phase III potentiellement éligibles pour une procédure accélérée. Parmi les critères renseignés on retrouve : l'indication envisagée, le circuit de distribution (en ville ou à l'hôpital), si le médicament est qualifié d'orphelin, la possibilité d'un accès précoce ou compassionnel, la date estimée d'obtention d'AMM, les patients concernés par le traitement et le chiffre d'affaires prévisionnel. Le CPIM permet aussi des auditions pour obtenir des précisions sur les données du tableau des innovations avec les laboratoires pharmaceutiques. Un comité de veille technologique supervisé par l'Institut National de Lutte Contre le Cancer a également été mis en place. L'enjeu selon le LEEM est de passer en revue périodiquement les nouvelles thérapies qui impactent la prise en charge du cancer, d'évaluer leur impact clinique, organisationnel et budgétaire, de prioriser les évaluations pour le remboursement des médicaments les plus prometteurs pour la santé publique. Il s'agit aussi d'améliorer les connaissances de ces thérapies en amont auprès des patients et de leur association. Enfin cela permettrait de réviser les méthodes d'évaluations, de revoir les formations pour les professionnels de santé et d'organiser le parcours de soin (175).

Réformer la liste en sus pour favoriser l'accès à l'innovation. Une réforme pour les ASMR IV a été appliquée via un décret publié en décembre 2021. Il s'agit d'assouplir les critères d'inscription sur la liste en sus selon d'autres critères que l'ASMR. Cela permettrait l'inscription de médicaments d'ASMR IV sur la liste et de mieux s'adapter à l'innovation qui se définit par des progrès évolutifs et fonctionne par rupture. La piste de critères d'évaluations strictement économiques et de l'efficacité ajoutée a été avancée. En contrepartie, un suivi plus strict avec la responsabilisation des prescripteurs devrait être mis en place. En effet, la prescription des médicaments onéreux comme les immunothérapies anti-cancéreuses devrait être évaluée au cas par cas selon les patients et être proposée à ceux le plus susceptible d'être réceptifs au traitement. Il faudrait également anticiper les radiations de la liste en sus par une baisse de prix. Un décret prévu fin 2021 en France prévoit notamment de reformer cette liste (139).

Optimiser le financement de l'innovation en immuno-oncologie grâce aux Fonds de Financement de l'Innovation Pharmaceutique (FFIP) qui ont été mis en place en 2017 par la loi de financement de la sécurité sociale. Cette mesure vise à limiter les fluctuations annuelles des dépenses difficilement conciliables avec les budgets annuels. Le FFIP prend en charge les dépenses des médicaments inscrits sur la liste en sus, les médicaments rétrocédables, ainsi que les traitements bénéficiant d'un accès compassionnel ou précoce (137). Réformer les GHS et la liste en sus permettrait aussi d'optimiser le financement de ces thérapies en faisant évoluer les tarifs de façon plus régulière selon l'activité hospitalière, tout en maintenant une liste en sus pour les médicaments les plus onéreux. Le système allemand permet notamment d'adapter les tarifs d'une innovation selon les données réelles garanties par des codes de procédures qui incluent l'innovation en question. L'impact financier est évalué au cours de ce codage temporaire. S'il est jugé négligeable, alors les tarifs, l'équivalent du GHS, ne sont pas modifiés. Si au contraire un impact significatif est observé, alors ils sont réajustés. Ces tarifs sont réévalués tous les ans. Une option proposée pourrait être d'inscrire dans un premier temps les médicaments anti-cancéreux dont le coût représente plus de 30% du GHS sur la liste en sus, et de l'intégrer progressivement dans le GHS lorsque les nombres de prescriptions sont suffisamment importants. Par ailleurs d'autres modes de fixation des prix pourraient être appliqués comme des prix selon l'indication ou l'association avec des tarifs qui évoluent selon l'efficacité observée dans la vie réelle. Une enveloppe pluriannuelle par pathologie globale pourrait également être proposée (139). En outre, la réforme de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS2022) prévoit un nouveau mode de prise en charge dérogatoire pour les médicaments par la voie d'accès direct. Ce régime expérimental permet la prise en charge de médicaments dans une indication donnée pendant 1 an dans certains établissements de santé dès la publication de l'avis de la HAS. Ce dispositif permet un accès au marché anticipé par rapport au délai réglementaire de 180 jours et en cas de durée de négociation exceptionnellement allongée. Cela s'adresse notamment aux médicaments qui n'ont pas accès à l'accès précoce. Afin de bénéficier de l'accès direct plusieurs conditions doivent être satisfaites, à savoir :

- La demande doit-être déposée dans un délai d'un mois maximum après la publication de l'avis rendu par la HAS relative à la demande d'inscription sur l'une des listes de

médicaments pris en charge, auprès des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.

- Une demande d'accès précoce pour l'indication souhaitée devra avoir été déposée au préalable et avoir été rejetée par la HAS pour un médicament qui satisfait les critères d'éligibilité de l'accès précoce.

- Le SMR et l'ASMR se devront d'être d'un certain niveau fixé par décret pour la spécialité dans la ou les indications prises en compte.

- Le laboratoire pharmaceutique devra s'engager à assurer la continuité du traitement des patients concernés par ce dispositif pendant un an (176).

Renforcer la collaboration au niveau européen entre les différents organismes réglementaires, ainsi que des organismes d'évaluation des technologies de la santé pour optimiser l'accès aux traitements innovants nécessaires à la santé publique. Cela permet de générer les données cliniques et non cliniques pour démontrer la qualité, sécurité et efficacité, pour documenter les évaluations coût-efficacité. Cela permet aussi d'optimiser les délais d'accès au marché de ces médicaments au niveau européen (137). Dans cette optique de collaboration, on retrouve le projet HTA qui accompagne les États membres pour planifier, fournir et contrôler les services de santé. Parmi les objectifs, on retrouve : la réduction de la duplication des efforts et la promotion d'un usage des ressources plus efficace, l'augmentation de l'importance des évaluations des technologies de la santé dans la prise de décision, un lien renforcé entre les évaluations des technologies de la santé et la mise en œuvre des politiques de santé dans l'UE et ses États membres, ainsi que l'accompagnement des pays avec une expérience limitée.

Réviser les critères d'évaluation de la valeur thérapeutique. Cette valeur doit avant tout être définie à l'avance, selon ce qui compte le plus pour le patient, à savoir dans quelle mesure la nouvelle thérapie prolonge la vie du patient, ainsi que son impact sur la qualité de vie. Une évaluation élargie de la thérapie doit être prise en compte, avec l'usage de nouvelles méthodologies et sources de données (55). Étant donné les conséquences sur la survie à long terme, il est important que les payeurs envisagent une perspective sociétale pour pouvoir évaluer les coûts indirects comme la productivité au travail et le temps investi des soignants (162).

L'impact de la maladie sur la vie du patient et la charge pour les soignants peuvent être évalués en termes de morbidité et de coûts associés. Les biomarqueurs doivent être pris en compte pour limiter l'incertitude des mesures notamment les avantages pour le patient avec la qualité de la survie, et la sécurité à long terme (55). Pour les évaluations médico-économiques il est nécessaire de procéder à une modélisation à long terme, d'avoir recours à des méta-analyses et analyses coût-efficacité (55).

Une évaluation minutieuse du comparateur en phase III et phase IV, ainsi que des comparaisons indirectes avec l'ICER et le coût par QALY avec des seuils multiples pour des populations différentes et pour des indications spécifiques pourraient être appliquées. La perspective du patient pourrait être renforcée avec des résultats déclarés par le patient (PROs) qui permettent de mesurer des changements significatifs dans la manifestation des symptômes (157). D'autres alternatives au QALY pourraient être envisagées, comme une analyse décisionnelle multicritères, afin de mieux prendre en compte les autres dimensions du coût et des bénéfices, telle qu'une meilleure sécurité, une réduction de l'usage de cytotoxiques, de la chirurgie et des jours d'hospitalisation. L'amélioration de la qualité de vie et une augmentation de différentes valeurs sociales ainsi qu'une amélioration du bien-être pourrait être également pris en compte. Une modélisation conjointe (joint modeling) OS/PRO, PFS/PRO en phase III peut être appliquée ainsi que d'autres méthodes d'évaluation comme l'estimation de la différence minimale cliniquement pertinente (55).

Afin de prendre des décisions éclairées pour l'usage de nouvelles thérapies, les agences de santé prennent en compte les preuves les plus appropriées en termes d'efficacité et de rentabilité. Ces évaluations sont le plus souvent réalisées peu de temps avant le lancement d'un nouveau médicament, ce qui nécessite une extrapolation des données critiques à partir d'essais pivots pour permettre d'évaluer les coûts estimés par année de vie ou QALY pour des horizons temporels à long terme (164).

Pour la prise de décisions, les autorités de santé peuvent avoir recours à des modélisations économiques. Elles prennent en compte les effets du traitement ainsi que les événements indésirables signalés lors des essais pivots. Ces mesures incluent rarement les résultats observés chez les patients, mais devraient en tenir de plus en plus

compte à l'avenir. Afin de pallier ce manque, la FDA a pris l'initiative de mettre en place un programme de développement des médicaments centré sur le patient pour les décisions réglementaires.

Une modélisation en oncologie suit classiquement un modèle partitionné chez le patient à trois états, avec une survie sans progression, une progression et un décès. Ces modèles pour l'immuno-oncologie sont ainsi traditionnellement réduits aux états de santé de pré et post-progression et fournissent une approche restrictive de la maladie et du mécanisme d'action des immunothérapies anti-cancéreuse et de la réponse au traitement (164)(177).

Pour améliorer la qualité des modélisations économiques en oncologie, il est important de prendre en compte un modèle qui capture le temps consacré au traitement et la progression. Ainsi, pour les évaluations coût-efficacité, le nombre d'états de santé peut être étendu en partitionnant les états en fonction du pronostic du patient et des résultats cliniques en tenant compte d'une plus grande hétérogénéité retrouvée chez les patients. On pourrait ainsi y retrouver les différents états du patient selon l'historique de la maladie, les traitements et leurs effets (164). Les courbes de survies de Kaplan-Meier obtenues en immuno-oncologie présentent un plateau pour la survie de certains patients avec une réponse après une progression apparente de la maladie induite par des effets retardés du traitement lorsque la réponse immunitaire est activée avec le maintien de la qualité de vie sur une longue période de temps. Il est donc recommandé de rechercher, indépendamment de l'indication ou de la méthode du traitement, d'autres méthodes à même de capter les réponses du système immunitaire plutôt que des réponses cliniques immédiates et de courte durée associées aux thérapies conventionnelles comme la chimiothérapie et la radiothérapie. La modélisation économique cherche à simplifier la réalité et permet de traiter un problème pour prendre une décision, encore faut-il avoir les éléments nécessaires pour résoudre le problème, évaluer l'évolution de la maladie, la réponse des patients au traitement et les conséquences sur les coûts et l'impact sanitaire sur le long terme en limitant l'incertitude (177).

Ce principe a été reconnu par le NICE en Angleterre, avec des évaluations de nouvelles thérapies qui impliquent des modèles avec plus de trois états, en prenant en compte les

états avec et sans traitements. Il faut tenir compte des caractéristiques des patients, des facteurs de risque et de leur impact sur la santé et des différents stades de la maladie. Mais augmenter le nombre de différents états de santé peut également augmenter la complexité d'un modèle, diminuer la transparence, rendre l'évaluation et la validation du modèle difficile avec l'exigence d'une quantité de données excessive. Une modélisation au niveau individuel peut être envisagée si le nombre d'états de santé est pertinent et que suffisamment de données sont disponibles pour construire le modèle. Il s'agit d'avoir recours à une microsimulation à l'échelle du patient et de prendre en compte sa trajectoire de vie. Les transitions d'états peuvent être conditionnées par des événements antérieurs et l'historique de la maladie (178).

L'enjeu est de trouver le juste milieu entre la valeur apportée par les données supplémentaires et le degré d'incertitude pour le manque de données et les hypothèses requises pour les soutenir (164). Les états de santé introduits en modélisation sont choisis selon leur importance clinique ou le lien avec la mortalité, la qualité de vie, les préférences des patients et les ressources coûts-utilisations (177).

Parmi les modèles potentiellement applicables pour les évaluations coût-efficacité on retrouve :

Le modèle PSM, c'est le modèle communément utilisé en oncologie, un modèle à trois états, avec la pré-progression (PP), la post-progression (PsP) et le décès. La PFS et OS sont modélisés en utilisant une analyse de survie extrapolée et le temps de la progression est dérivé de la différence entre les surfaces sous les courbes PFS et OS (164). Ces modèles peuvent se baser sur des cohortes de patients ou sur des patients individuellement. Cela permet ainsi de tenir compte de paramètres qui dépendent du temps, en prenant en compte le délai avant un événement ou des événements répétés (177). Les transitions dans le temps entre l'OS et le PFS ne sont pas directement représentées par le modèle. On part du principe que le patient peut soit rester dans son état de santé actuel, ou bien évoluer vers un état de santé plus mauvais (177).

Mais ce modèle PSM présente des limitations en immuno-oncologie comme avoir des extrapolations qui ne reflètent pas avec précision l'évolution des progressions chez les

patients. Une des solutions à ces problèmes est de rajouter d'autres états de santé et de modéliser les transitions entre les différents états (177).

Le deuxième modèle utilisé pour les évaluations médico-économique est une extension du modèle conventionnel avec une différenciation faite dans les réponses cliniques observées. En faisant une distinction entre les patients avec une PP sans réponse, ce sont les patients qui ont alors une maladie stable (SD) sans modification des lésions cancéreuses et des patients avec réponse. Cela inclut les patients avec une réponse partielle (PR) ou complète au traitement (CR). Les autres états PsP et décès restent inchangés par rapport au modèle standard. La proportion des patients réceptifs aux traitements se base sur la meilleure réponse globale (BOR) en définissant la proportion de PR et CR appliquée à la PFS. De la même façon, les patients avec une SD sont définis selon la BOR appliquée à la PFS pour les patients non réceptifs au traitement. Les résultats des essais cliniques sont directement modélisés à l'aide d'une analyse de survie pour permettre l'extrapolation. La différence entre les aires sous les courbes donne la PFS (CR-PR, SD) et l'OS.

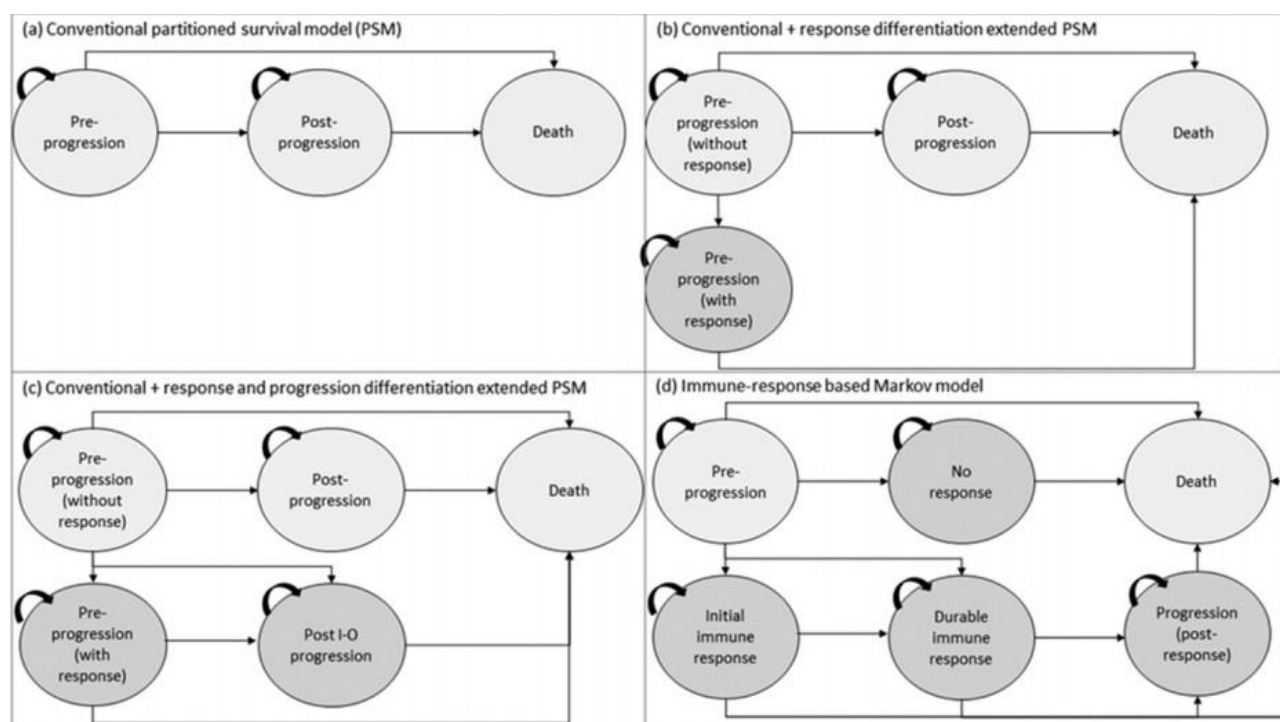
Le troisième modèle fait, tout comme le deuxième modèle, une distinction entre les réponses en prenant en plus en compte la post-progression conventionnelle (PsP1) et la post-progression avec l'immunothérapie anticancéreuse (PsP2) pour refléter au mieux les mécanismes d'action spécifiques de l'immuno-oncologie. La progression est représentée de la même manière que le modèle PSM conventionnel et le deuxième modèle. Une distinction supplémentaire est faite entre les patients qui obtiennent une réponse en utilisant la BOR comme indicateur de ceux qui ne sont pas réceptifs au traitement en tenant compte de la progression globale.

Le quatrième modèle est un modèle de Markov de transitions d'états qui a été développé pour modéliser les mécanismes de l'immuno-oncologie de façon la plus exhaustive possible. Les patients peuvent évoluer d'un état à un autre selon des probabilités transitoires (164). Ce modèle simule une cohorte avec des transitions d'état à des intervalles précis et les individus modélisés au cours d'un cycle ne peuvent être que dans un seul état à la fois. Les probabilités de transition ne dépendent pas des états précédents et du temps passé dans l'état actuel. L'homogénéité est donc supposée pour

les différents états de santé, avec la même probabilité de transition vers un état en particulier. Cela implique qu'un modèle individuel doit être privilégié en cas d'hétérogénéité importante dans la réponse au traitement auprès des patients (177).

Ce modèle est défini par la BOR dans le cadre des essais cliniques. Ce modèle comprend différents états comme traité/PP (événement non létal avec SD sans progression), pas de réponse immunitaire (NIR) (événement non létal, maladie évolutive), réponse immunitaire innée (IIR) (événement non mortel, PR sans progression), réponse immunitaire durable (DIR) (événement non létal, CR sans progression), progression post-réponse (PRP) (SD chez les patients réceptifs au traitement avec PR et CR) et décès. Les probabilités transitionnelles reposent sur l'expérience du patient et la période pendant laquelle les observations des essais étaient disponibles lors des essais cliniques (164).

Figure 5 : Différentes modélisations potentiellement applicables à l'immuno-oncologie pour les évaluations coûts efficacité (177)



Source: Gibson, E. J. et al. (2019). Cohort versus patient level simulation for the economic evaluation of single versus combination immuno-oncology therapies in metastatic melanoma. Journal of Medical Economics

Simulation à l'échelle du patient : les résultats de ce modèle sont rapportés pour chaque patient plutôt que pour une cohorte de patients. Le modèle présente l'avantage

de prendre en compte l'historique des événements chez les individus pour permettre d'anticiper les risques et leurs conséquences à l'avenir. Un tel modèle permet donc de pallier au principe du sans mémoire, la principale limitation du modèle de Markov, en tenant compte de l'hétérogénéité des patients et de son impact sur les résultats obtenus pour le traitement administré. Ce modèle est en revanche beaucoup plus exigeant en matière de calcul et de données, il est aussi moins transparent (177).

L'utilisation des ressources peut être évaluée selon le temps écoulé depuis l'initiation du traitement. On peut retrouver des coûts associés à l'initiation du traitement et aux soins de fin de vie, les coûts pour le traitement PP, NIR, IIR, DIR et PRP mensuels et pour les différentes années de traitement. On retrouve aussi les coûts associés aux effets indésirables (177).

Les états de santé spécifiques de l'immuno-oncologie restent au final la réponse immunitaire et la progression post-immunitaire puisqu'ils permettent d'évaluer par la modélisation sur le long terme l'amélioration de la survie ainsi que la qualité de vie et la réduction des coûts.

Le choix du modèle doit prendre en compte l'hétérogénéité et la prévisibilité-hétérogénéité de la réponse clinique au traitement, de même que la complexité des différents états de santé observés, avec les événements antérieurs du patient et les différentes thérapies employées. Dans la grande majorité des cas, le choix se porte sur une simulation au niveau du patient et un modèle de Markov partitionné. Le modèle et sa complexité est défini par des modèles théoriques des mécanismes pathologiques, et par le choix d'une fonction de survie pour modéliser l'OS et la PFS. Ces choix sont documentés par une compréhension clinique de la maladie et des tests empiriques. Le modèle doit refléter les résultats des essais cliniques avec précision sur le court et long terme et être complété par des données du monde réel. Le choix est guidé par l'information collectée et le niveau d'incertitude au sein des résultats.

L'extension du modèle à une structure à quatre ou cinq états : en prenant en compte le PP ou en faisant la distinction entre le PP et le Psp, cela permet une meilleure modélisation de l'expérience de la maladie du patient lors de l'immunothérapie anti-cancéreuse, avec

une évaluation des bénéfices de la thérapie plus transparente. Augmenter le nombre d'états peut entraîner une moins bonne précision de la modélisation des données sous-jacentes. Des recherches supplémentaires peuvent être nécessaires pour comprendre le nombre approprié de maladies, des états, de la qualité de vie des patients et gestion des ressources liée à ces états, leur validité et utilité, avec d'autres approches de modélisation (164).

L'idée est d'appliquer une modélisation qui décrit des représentations de la maladie plus pertinentes par rapport aux approches traditionnelles qui continuent d'être utilisées. Il s'agit également d'analyser en quoi les données cliniques collectées reflètent la dynamique de la maladie pour les immuno-thérapies anti-cancéreuses. Les états de santé doivent prendre en compte les bénéfices thérapeutiques attendus pour l'immuno-oncologie en cas de progression et de survie prolongée, et fournir un cadre souple pour tenir compte de certaines limites de l'approche conventionnelle et des données des immunothérapies anti-cancéreuses, y compris les données non matures de la PFS et de l'OS (164).

L'usage d'une meilleure ou plus grande utilisation des données du monde réel (études observationnelles et registres de patients) et big data est aussi vivement conseillé (56). Les sources des données dans la vie réelle sont variées et peuvent être issues de bases médico-administratives, comme le SNIIR-AM (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie) ou du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), des groupes de cohortes de patients, des registres, des études observationnelles, des données issues de la production de soins et qui émanent des patients (70).

Un programme « Big Data for better Outcomes » a notamment été développé par la Fédération Européenne de l'Industrie Pharmaceutique Industries et Associations (155). De tels programmes permettraient de mesurer la valeur sociétale en mesurant la survie à long terme et l'impact sur la productivité (55).

Pour les coûts, renforcer la coopération et la coordination au sein de la communauté médicale et des économistes pour assurer la pérennité des systèmes de santé et garantir

un accès continu aux soins pour les patients semble pertinente. Afin de réduire les coûts, les thérapies peuvent être davantage ciblées auprès des patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement et de les identifier grâce à l'usage de biomarqueurs prédictifs cliniques et moléculaires. Pour la recherche et développement, il est nécessaire de réviser la conception des essais cliniques pour optimiser les indications. Il convient aussi de prendre en compte le mécanisme de réponse clinique, ses variations selon les altérations génomiques ainsi que les effets secondaires propres à l'immunothérapie anti-cancéreuse. Le recrutement de patients à biomarqueurs positifs permet d'optimiser l'évaluation de l'efficacité (158).

L'impact des dépenses pour l'assurance maladie est renforcé par l'émergence des thérapies combinatoires. En ce sens, les études médico-économiques restent un enjeu majeur puisqu'elles permettent une meilleure gestion des coûts avec une meilleure appréhension de l'impact budgétaire et anticipation des économies susceptibles d'être générées pour le système de soin (70)(139).

Les analyses coût-efficacité, coût-bénéfice, années de vie ajustées sur la qualité ainsi que différentes modalités de remboursement sont aussi utiles dans la gestion des dépenses. Les stratégies d'immuno-prévention sont aussi un bon moyen de limiter les coûts de traitements. L'immuno-prévention pourrait permettre à la fois de prévenir le cancer (prévention primaire) et d'éviter sa récurrence (prévention secondaire). L'IFN-alpha-2b a été utilisé plusieurs fois comme adjuvant pour les patients atteints de mélanomes à risque élevé de récurrence. L'immuno-prévention fait l'objet d'une attention croissante en cancérologie avec le développement également de nouveaux vaccins notamment contre l'hépatite B et le papillomavirus pour la prévention des virus et de leur potentiel oncogène. L'identification de biomarqueurs pré-malins porte principalement sur les antigènes tumoraux exprimés dans les cancers à un stade précoce ou les lésions pré-malignes (165).

Il est aussi important d'affiner le caractère innovant des thérapies puisqu'il conditionne cette augmentation du prix. Des plans de partage des risques peuvent être mis en place (137)(157).

Réformer les politiques de fixation des prix : avec la nécessité d'évoluer en dehors du cadre annuel prévu par l'Objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM) défini par la loi de financement de la sécurité sociale. Afin d'avoir un meilleur contrôle sur la fixation des prix et l'impact budgétaire, un principe de prix évolutifs pourrait être appliqué selon l'efficacité d'un médicament dans la vie réelle. Un tel principe part du postulat que l'efficacité d'un nouveau traitement n'est pas toujours aussi favorable chez la population cible par rapport à celle retrouvée dans les essais cliniques. Conformément aux accords de cadre de 2015, si aucun accord n'est trouvé pour la fixation des prix, le tarif de certains médicaments peut être fixé selon la performance obtenue dans la pratique réelle, avec pour objectif de conditionner des prix élevés par la démonstration de preuves dans la vie réelle, selon les objectifs cliniques et ou économiques (175). Ainsi un système de prix différencié selon les résultats constatés permettrait d'adapter différents modes de tarification à une médecine personnalisée en oncologie (139). Un impact budgétaire positif pourrait être observé si les patients répondant aux traitements sur le long court étaient identifiés (70). Dans cette optique, des contrats avec un système de paiement à la performance peuvent être appliqués avec un ajustement selon les résultats individuels observés et rendre ainsi la fourchette de prix plus acceptable (179). Des systèmes de paiements mis en pratique en Italie ont montré que ces contrats pouvaient avoir un impact positif sur les délais d'accès aux traitements pour les patients en passant à 83,7 jours médians avec ces contrats contre 342,7 jours sans. De tels systèmes sont aussi retrouvés en Angleterre, avec la possibilité d'accorder provisoirement le remboursement pour une thérapie pour une durée maximum de deux ans avec des résultats d'essais cliniques attendus, au risque de voir la thérapie déremboursée au terme de ces deux ans (175).

Les modèles de "paiement à la performance" ont l'avantage d'ajuster le prix en fonction du résultat individuel pour une fourchette de prix plus acceptable. Cela peut aussi encourager les fabricants à concevoir des protocoles plus adaptables qui maximisent les avantages pour chaque patient (ajustement des doses, combinaison et séquençage des régimes avec d'autres thérapies) (129)(179). En revanche un tel modèle pose le problème de la soutenabilité d'un prix bas. Dans le contrat, des conditions de débouclage précisent le moment à partir duquel les résultats sont jugés satisfaisants et quelles sont les conditions pour les prix (140).

Une autre approche en immuno-oncologie consiste à utiliser un système de tarification selon l'indication. Ce système permet de maximiser la valeur d'un nouveau traitement selon ses différentes indications et s'applique tout à fait à l'oncologie, puisque 50% environ des médicaments anti-cancéreux présentent plus d'une indication. Ce système émet comme postulat que la valeur d'un médicament est inégale d'une indication à une autre et que la tarification peut devenir ainsi inefficace. Pour y remédier, l'industriel pourrait fixer un prix par indication en fonction de la valeur, la sécurité et la tolérabilité démontrée du médicament (180).

Développer la concurrence entre les médicaments anticancéreux substituables avec le développement de biosimilaires est également envisagé. Pour un meilleur contrôle des prix, et une meilleure communication dans les prises de décisions pour le prix et remboursement, davantage de transparence serait également souhaitable, avec une divulgation des prix tout au long de l'approvisionnement, en prenant en compte les coûts de la recherche et développement, avec en particulier les sources de financement public.

En phase post-AMM, des mécanismes de remboursement conditionnels ont été appliqués pour les immunothérapies prometteuses qui ne remplissent pas les critères d'évaluation standards de la HAS décisifs pour l'accès au remboursement, et ce, en raison d'un manque de données cliniques. La définition du niveau d'ASMR dans ce cas est suspendue, avec obligation pour les industries de fournir les preuves nécessaires pour évaluer la valeur du nouveau médicament (175).

2. Mise sur le marché et recommandations

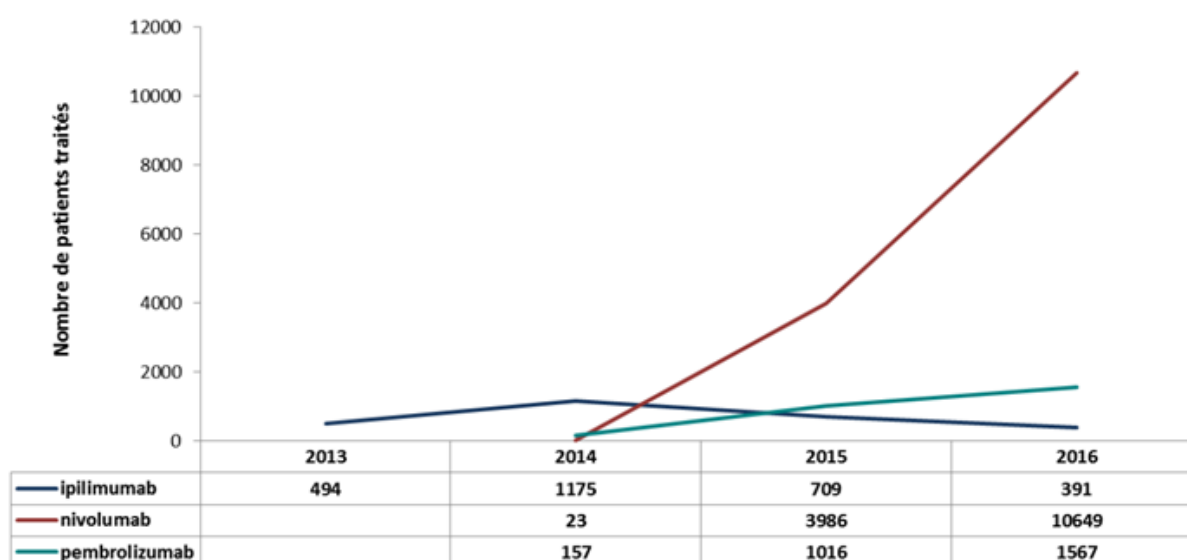
2.1. Circuit de l'immuno-oncologie en France

Les immunothérapies anti-cancéreuses sont reconnues comme des médicaments de classe I, c'est-à-dire soumises à prescription médicale d'un médecin et ne peuvent être délivrées que pour une période mentionnée sur l'ordonnance (70)(181). Elles sont

réservées à l'usage hospitalier et nécessitent une surveillance particulière pendant le traitement. Les immunothérapies spécialisées peuvent être retrouvées sur la liste en sus, remboursées à 100% ou être inscrites sur les listes de remboursement avec une restriction de la population éligible pour le remboursement (70).

Les prescriptions sont effectuées par des médecins spécialistes oncologues ou encore hématologues en particulier pour le nivolumab. On remarque une hausse entre 2013 et 2016 de l'usage d'immunothérapies spécifiques (pembrolizumab, nivolumab et ipilimumab). Le nombre de patients pris en charge par ces thérapies a plus que doublé en passant de 5 711 à 12 607 entre 2015 et 2016. La plus forte croissance concerne le nivolumab. En effet, le nombre de patients traités par le nivolumab était de 23 patients en 2014, puis de 3 986 en 2015 et de 10 649 patients en 2016. La même tendance est retrouvée pour les administrations d'immunothérapies spécifiques en séance ou hospitalisation complète et a évolué de 1 500 en 2013 (ipilimumab) à 100 000 en 2016, sachant que la très grande majorité des administrations était en séance, en hôpital de jour (70).

Graphique 7 : Évolution du nombre de patients pris en charge avec le traitement nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab de 2013 à 2016 (70)



Source : L'Institut National du Cancer. (2018). Les Immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancer-Rapport. <https://www.e-cancer.fr/>

On retrouve une augmentation considérable de la prise en charge des patients avec le nivolumab, qui était l'immunothérapie la plus prescrite en 2016. Cela concernait dans 84% des cas des patients atteints de cancers du poumon, des bronches et de la trachée. Cette augmentation s'explique par les extensions d'indications thérapeutiques successives, avec la mise à disposition d'ATU précoces. Pour l'ipilimumab et le pembrolizumab, les prises en charges concernaient pour ces périodes respectives entre 90 à 95% de patients atteints de cancers de la peau (70).

En 2020, 234 patients ont été traités par des thérapies cellulaires CAR-T, et le nombre de patients bénéficiant de thérapies à base d'inhibiteurs de points de contrôle est passé de 36 315 en 2019 à 51 684 en 2020 (soit une croissance de plus de 42 % (182)(183).

2.2. Bilan de l'accès au marché des immunothérapies anti-cancéreuses

Les traitements immuno-oncologiques ont de plus en plus d'importance dans la prise en charge du cancer par rapport aux thérapies conventionnelles en raison des avantages qu'elles apportent : une immunité active, une réponse soutenue, de nombreuses indications et un profil d'effets indésirables favorable (184).

Presque la totalité des indications évaluées pour le remboursement par la HAS sont inscrites sur la « liste en sus ». Depuis l'arrivée sur le marché des inhibiteurs des points de contrôle anti-PD-1 en 2014 et grâce aux ATU, les dépenses des immunothérapies anti-cancéreuses ont quasi doublées (plus de 240%) entre 2015 et 2016 (70).

En 2018, trois immunothérapies anti-cancéreuses spécifiques, le nivolumab, le pembrolizumab et l'ipilimumab ont été évaluées, dans douze indications et pour cinq localisations différentes en oncologie à savoir : le cancer bronchique non à petites cellules, le mélanome, le carcinome rénal, le carcinome épidermoïde de la tête et du cou, le lymphome de Hodgkin. Au final, plus de 90% des indications ont été évaluées avec un SMR « important » ou « modéré » pour 8% d'entre elles. Près de 70% des indications des immunothérapies spécifiques évaluées avaient un ASMR avec un progrès thérapeutique par rapport aux autres traitements. Quatre ASMR « modéré » de niveau

III dans 33% des indications étaient évaluées. Près de 20 000 nouveaux patients en moyenne étaient susceptibles de suivre l'un des trois traitements : pembrolizumab, ipilimumab et nivolumab (70). En 2020, les dépenses hospitalières liées à la prise en charge du cancer s'élevaient à 5,9 milliards d'euros. 3,3 milliards d'euros pour la liste en sus dont 61% pour les immunothérapies, 625 millions d'euros pour la rétrocession hospitalière dont 85% des dépenses pour l'immunothérapie et 3,12 milliards d'euros pour l'officine dont 65% pour les thérapies ciblées (182)(183).

Concernant les thérapies combinatoires en immuno-oncologie, malgré les problèmes d'accessibilité et les coûts, la combinaison nivolumab et ipilimumab a reçu des évaluations favorables pour le remboursement des différents organismes européens. Malgré tout, l'AMSR a été estimée à V et son utilisation est restreinte et jugée insuffisante chez les patients souffrant de métastases cérébrales (180).

2.3. Enjeux post-AMM des immunothérapies anti-cancéreuses

Renforcer la collaboration entre les différentes parties : le groupe de travail de l'ESMO, la Société Européenne de l'Oncologie Médicale et l'association du cancer du poumon européen sont pleinement investis dans l'éducation des professionnels de santé pour l'usage de ces thérapies et améliorer leur accès. Le NICE prend le soin d'évaluer tous les nouveaux médicaments anti-cancéreux et les changements d'indications des médicaments existants. Le prix de l'ipilimumab a été négocié avec les industriels pour le réduire. D'autres initiatives ont été lancées par BMS en Irlande avec une utilisation compassionnelle du nivolumab, qui permet un accès gratuit pendant 30 jours à 200 patients atteints de formes avancées du cancer du poumon. L'OMS et l'ESMO travaille en étroite collaboration depuis 2002 pour améliorer les soins contre le cancer (184).

Réviser la stratégie thérapeutique anti-cancéreuse : la mise à disposition de nouvelles immunothérapies anti-cancéreuse remet directement en cause la stratégie thérapeutique usuelle pour la prise en charge de plusieurs cancers. L'usage de ces thérapies par rapport aux thérapies conventionnelles pourrait être optimisé selon l'élaboration de guidances spécifiques avec des recommandations pour les objectifs thérapeutiques, les populations prises en charge, les schémas posologiques, l'évaluation

clinique et la gestion des résultats (184).

L'émergence de nouvelles immunothérapies spécifiques comme les inhibiteurs de points de contrôle a donné lieu à une réévaluation complète de la prise en charge du mélanome non résecable de stades IIIB/IV, du cancer bronchique non à petites cellules ou encore du cancer du rein, avec un remplacement progressif des chimiothérapies. D'autres changements sont à prévoir pour d'autres formes de cancer. Ces nouvelles stratégies thérapeutiques ont un impact sur les pratiques cliniques et nécessitent une adaptation permanente des professionnels de santé à l'arrivée sur le marché de nouveaux médicaments ou lors des extensions d'indication. Cela nécessite également de s'adapter aux révisions régulières des bonnes pratiques qui en résultent. La place de l'immuno-oncologie, notamment des immunothérapies spécifiques reste encore parfois à définir par rapport aux autres thérapies (chimiothérapies conventionnelles, thérapies ciblées). Se pose également la question des patients éligibles pour une telle thérapie en traitement de première ou deuxième ligne selon les données d'efficacité disponibles. À cette fin, une fiche de Bon Usage du Médicament a été mise en place par l'Institut National du Cancer et repose sur les statuts mutationnels. La problématique des posologies optimales (dose administrée et durée du traitement) reste en suspens selon les données actuelles. Il est préconisé selon certaines AMM plusieurs administrations (ex : quatre pour l'ipilimumab), alors que d'autres peuvent préconiser l'usage jusqu'à « la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable ». Suivant le type de médicaments et la pathologie traitée, la dose peut être adaptée selon le poids du patient. D'autres schémas posologiques pour optimiser l'efficacité sont à l'étude et les thérapies combinatoires devraient connaître une attention croissante dans la stratégie thérapeutique dans les années à venir.

Afin de **garantir l'efficacité, des études post-AMM** sont requises par l'EMA pour l'immuno-oncologie. Elles obligent le titulaire de l'autorisation à continuer les études cliniques ou d'en mener de nouvelles pour d'autres indications. Ces études visent à confirmer, compléter ou étayer les données des études pivotales, ainsi qu'à affiner la prise en charge (sélection, stratification du groupe de patients, choix du comparateur). Définir la population cible et les schémas posologiques sont des enjeux majeurs pour ces thérapies, l'objectif à terme serait ainsi d'évoluer vers une médecine plus personnalisée

(70).

Pour la **gestion des effets indésirables**, l'implication de médecins spécialistes travaillant davantage en collaboration avec les oncologues et hématologues permettrait de pallier à un large spectre d'effets indésirables et d'optimiser dans les meilleurs délais leur prise en charge selon les organes touchés, et en tenant compte de la spécificité de chaque patient (70). Pour une meilleure prévention des effets secondaires, des études de toxicité post-autorisation pourraient être envisagées en plus du dispositif de pharmacovigilance classique. Cela permettrait une meilleure connaissance des profils de sécurité et la mise en évidence de toxicité à long terme. La centralisation des données et le suivi des données du monde réel pour aider à la prise de décision pour le financement, le remboursement, une meilleure prise en charge et meilleure compréhension des pratiques.

Comme priorisé dans le plan cancer 2014-2019, une meilleure prise en charge, surveillance des effets secondaires pourrait être aussi garantie par un renforcement de la coordination ville-hôpital. Parmi les outils pour renforcer cette coordination, on retrouve : la carte patient du plan de gestion des risques, la lettre de liaison ville hôpital regroupant les informations indispensables pour l'hospitalisation du patient et qui informe le médecin traitant. Ces documents permettent une traçabilité de la prise en charge et permettent de suivre de près l'efficacité et la tolérance ainsi que la détection des effets indésirables (70).

2.4. Assurer le maintien sur le marché

Développer de meilleures preuves d'efficacité clinique, particulièrement après la mise sur le marché est nécessaire pour l'immuno-oncologie. La recherche post-commercialisation est réalisée pour améliorer la compréhension des coûts et l'efficacité dans la pratique de nouveaux traitements, avec l'accent sur l'efficacité et la tolérance à long terme ainsi que la sécurité du patient constitue une priorité (65)(162). La collecte de données du monde réel se base sur les registres de patients, des dossiers de santé électronique de soins primaires et secondaires, les médias sociaux, les données relatives aux demandes d'indemnisation auprès des assurances, les études observationnelles prospectives et les

résultats rapportés par les patients. Cela permet aussi une évaluation réglementaire de la sécurité du patient sur le long terme, d'identifier les effets indésirables les plus rares et ceux qui n'ont pas pu être identifiés lors des essais cliniques contrôlés et randomisés, de sélectionner les doses les plus appropriées d'une nouvelle thérapie pour une cohorte de patients. Enfin une sélection des classes immuno-oncologiques les plus appropriées est permise chez des patients avec des facteurs de co-morbidité, avec l'anticipation des risques liés à un changement de traitement. Ces informations permettent d'adapter la prise en charge des patients selon le traitement administré et les caractéristiques du patient, de compléter des données dans le cadre du remboursement conditionnel, de documenter les contrats de paiement à la performance, d'adapter le recrutement des patients pour les essais cliniques, pour permettre de réaliser des études de phase IV avec des données de la vie réelle plus complètes. Dans cette optique, le Système National des Données de Santé a été créé en 2017 et l'Institut National des Données de Santé. Enfin un registre national en oncologie pourrait être envisagé. Ce registre permettrait de regrouper des données d'efficacité des traitements disponibles ainsi que de collecter des informations sur le parcours de soin, les impacts organisationnels et budgétaires (175).

Les données du monde réel dans le secteur de la santé permettent de confirmer l'efficacité clinique réelle sur le long terme, apportent des preuves supplémentaires pour les procédures de remboursement des thérapies temporaires. Elles renforcent aussi la valeur de nouvelles immunothérapies et viennent confirmer leur rentabilité et leur rapport coût-efficacité, identifient des nouveaux groupes de patients et nouvelles indications (185). Cela permet notamment de comparer différentes thérapies dans les populations du monde réel, et de garantir une efficacité comparative. Ainsi une attention toute particulière doit être apportée pour la conception de l'étude, non seulement pour recueillir les éléments attribuables à la valeur mais aussi pour s'assurer que les résultats obtenus sont attribuables à l'immunothérapie anti-cancéreuse (65).

CONCLUSION

Les immunothérapies anti-cancéreuses renforcent le système immunitaire pour l'aider à lutter contre la maladie. Ces thérapies représentent une alternative à la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie dans la prise en charge du cancer et dans la lutte contre les formes récurrentes et le développement de tumeurs malignes. Les différentes approches thérapeutiques incluent les vaccins anti-cancéreux, les virus oncolytiques, les inhibiteurs des points de contrôles, les anticorps monoclonaux, les thérapies cellulaires adoptives, les cytokines et les thérapies combinatoires. L'immuno-oncologie présente l'avantage d'améliorer la survie des patients, leur qualité de vie et d'offrir de nouvelles alternatives thérapeutiques. À l'échelle de la société, ces thérapies réduisent la mortalité et les pertes économiques, elles préservent les années de travail et de productivité. Elles répondent à un besoin croissant de traitements en oncologie, à différentes façons de traiter malgré des coûts croissants et un budget limité.

Malgré tout l'intérêt que l'immunothérapie anti-cancéreuse représente et ses promesses thérapeutiques, celle-ci génère beaucoup d'interrogations et de nombreuses problématiques pour garantir l'accès au marché. Ces thérapies sont complexes et particulièrement difficiles à caractériser. Elles présentent une relation dose-effet qui n'est pas directement proportionnelle, avec un modèle de réponse, de rechute et de résistance qui leur est propre et qui peut survenir sur le long terme avec un risque de perte d'efficacité dans le temps par des mécanismes d'immuno-résistance. Les essais cliniques peuvent ne pas être en mesure de démontrer de taux de réponse global précoce ou d'amélioration de la survie sans progression. De plus, la durée de survie pour certains cancers ne permet pas d'obtenir des données matures pour justifier l'efficacité du traitement. Ces thérapies s'appliquent à un groupe de patients restreint et nécessitent une étroite surveillance du patient en raison de la sévérité des effets secondaires difficiles à prévoir. Cette toxicité peut affecter : la peau, le système endocrinien, le foie, le tractus gastro-intestinal, le système nerveux, les yeux, le système respiratoire et les cellules hématopoïétiques avec dans les cas les plus graves des réactions immunitaires, des réactions anaphylactiques aiguës, des maladies sériques et un syndrome de libération des cytokines. Ces mécanismes génèrent des coûts pour les payeurs et posent de nombreux problèmes pour documenter la qualité, sécurité et efficacité de ces thérapies

pour obtenir une AMM par procédure centralisée auprès de l'EMA et pour décrire la valeur du traitement pour le remboursement. Les critères d'évaluations sont variables d'un pays à un autre. Ils reposent essentiellement sur des critères d'évaluation d'efficacité clinique pour la France et l'Allemagne et de coût-efficacité pour l'Angleterre. Des différences significatives sont également retrouvées dans les procédures d'accès au remboursement que ce soit pour la disponibilité des lignes directrices pour les dépôts de dossier, les délais pour les prises de décision avant et après le lancement d'un nouveau médicament, et si les dépôts de dossier sont initiés par le fabricant ou au contraire par les organismes HTA.

Enfin ces thérapies peuvent être difficiles d'accès pour les patients en raison de leur complexité technique et de la difficulté à générer des cellules immunitaires, notamment pour les thérapies cellulaires à base de lymphocytes difficilement accessibles en dehors de centres spécialisés dotés de laboratoires certifiés et d'une équipe médico-infirmière habilitée pour gérer la prise en charge des patients.

Il est important de prendre en considération la toxicité dès les premiers essais, de développer de nouveaux concepts pour mesurer l'efficacité des produits biologiques, d'avoir recours à des essais de réponse immunitaire. Il est aussi nécessaire d'effectuer des recherches sur les doses et schémas posologiques, d'améliorer les critères d'évaluation cliniques et les traitements d'association, en plus d'adopter une approche systématique pour le développement clinique. Des essais adaptatifs appliqués à l'immuno-oncologie nécessitent davantage de ressources investies, un nombre restreint de patients et de nombreux essais exploratoires de courte durée. Le choix de la dose adéquate implique de passer d'une conception traditionnelle consistant à augmenter la dose à une conception parallèle avec l'administration de doses multiples. Des outils de mesure prenant en compte la perspective du patient incluent : les résultats rapportés par les patients (PROs) avec la qualité de vie liée à la santé (HRLQoI), le fardeau de la maladie, l'adhésion thérapeutique, la satisfaction vis-à-vis du traitement, la sécurité à long terme et la qualité de survie. Les outils prédictifs actuels pour anticiper la réponse au traitement peuvent être : la caractérisation des niveaux d'expression PD-L1 sur une tumeur ou les cellules immunitaires détectées par immunohistochimie. La diversité du HLA de classe I peut être utilisée pour évaluer le taux de réponse chez des patients traités par des immunothérapies qui impliquent la présentation de l'antigène. La résistance aux

immunothérapies cancéreuses peut être traitée par l'utilisation de thérapies combinées ou via une approche multimodale. La toxicité des traitements immuno-oncologiques est réversible et peut être prise en charge par l'administration de corticostéroïdes et/ou d'autres agents immunosuppresseurs tels que le mycophénolate mofétil et les antagonistes du facteur alpha de nécrose tumorale (ex : infliximab).

Il convient de renforcer la collaboration au niveau européen pour les évaluations des technologies de la santé pour optimiser l'accès aux traitements innovants en immuno-oncologie. Afin d'améliorer les délais d'accès au marché une demande de reconnaissance du statut de médicament comme thérapie avancée (ATMP) par le demandeur peut être envisagée. Cela permet d'obtenir des recommandations en termes de classification, de programme de développement, de qualité et d'exigences attendues. Une analyse de risque peut également être fournie. L'évaluation pour obtenir l'AMM pour les ATMP présente l'avantage d'être réduite de 90 à 180 jours pour les thérapies cellulaires et de 120 jours pour les thérapies géniques. Une approche adaptative peut être également envisagée avec un développement itératif et l'utilisation de données réelles non cliniques et une évaluation qualité à chaque étape du développement. Des programmes de développement du médicament permettent également d'engager un dialogue précoce avec les autorités pour améliorer la conception des essais cliniques et s'assurer que les données générées soient adaptées. Le temps d'évaluation de demande d'AMM est ainsi réduit à 150 jours. Un suivi post-AMM est également nécessaire avec la mise en place d'un plan de gestion des risques pour assurer une balance bénéfice/risque positive et garantir le maintien du médicament sur le marché. Cette évaluation post AMM comprend un suivi patient, une traçabilité complète des produits et matières premières, le recueil d'utilisation de données d'efficacité dans la vie réelle (ex : registre de patients, essais cliniques pragmatiques, enquête de santé, études administratives sur la demande de remboursement).

Des délais plus longs entre l'obtention de l'AMM et la fixation des prix des médicaments sont retrouvés. Afin d'optimiser ces délais d'accès au remboursement pour ces traitements, une demande d'évaluation précoce peut être sollicitée au niveau européen. Ces évaluations impliquent des consultations parallèles pour avis scientifique entre l'EMA et les organisation HTA membre avec des évaluations cliniques scientifiques conjointes, des études de faisabilité avant la mise en place d'essais cliniques pivots pour améliorer la qualité et la performance des preuves sur le plan clinique et économique. Au niveau

national, cette demande peut être sollicitée auprès de la HAS avec un dépôt de dossier au moment de la demande d'AMM. Un remboursement temporaire pourrait être également envisagé selon le système allemand. Il permet de négocier le remboursement de médicaments innovants sur une période d'un à trois ans avant d'être inclus dans le système de remboursement classique. La gestion des coûts peut être améliorée en anticipant l'arrivée des immunothérapies anti-cancéreuses sur le marché en amont des AMM : d'un à trois ans en moyenne. Cela permet de décrire les thérapies, les cohortes de patients impliquées et de donner une estimation du nombre de patients. L'occasion de fournir également des informations sur les comparateurs sur le marché et des preuves cliniques sur l'efficacité. Dans cette optique, un comité de prospective des innovations médicamenteuses (CPIM) a été mis en place par le comité économique des produits de santé (CEPS) pour anticiper l'arrivée d'immunothérapies anti-cancéreuses innovantes qui peuvent avoir un impact significatif sur les dépenses de santé dans les prochaines années et pour mieux prévoir les conséquences cliniques, financières et organisationnelles de ces nouveaux médicaments. Cela permet aussi de prioriser les évaluations pour le remboursement des médicaments. Il s'agit aussi d'améliorer les connaissances de ces thérapies en amont auprès des patients et de leurs associations. Enfin cela facilite la révision des méthodes d'évaluations, l'amélioration continue des formations pour les professionnels de santé et la mise en place d'un parcours de soin. Réformer les groupements homogènes de séjour (GHS) et la liste en sus est aussi une alternative pour optimiser le financement de ces thérapies. En faisant évoluer les tarifs de façon plus régulière selon l'activité hospitalière tout en maintenant une liste en sus pour les médicaments les plus onéreux, avec une réévaluation tous les ans. Des critères d'évaluation économiques et de l'efficacité ajoutée pourraient être davantage pris en compte avec une responsabilisation des prescripteurs, une évaluation au cas par cas pour les prescriptions onéreuses pour les patients les plus susceptibles d'être réceptifs au traitement. Une option proposée pourrait être d'inscrire les médicaments anti-cancéreux dont le coût représente plus de 30% du GHS dans un premier temps sur la liste en sus et de l'intégrer progressivement dans le GHS lorsque le nombre des prescriptions est suffisamment important. Pour ces évaluations médico-économiques, il est nécessaire de procéder à une modélisation à long terme, d'avoir recours à des méta-analyses et analyses coût-efficacité. Les études médico-économiques restent un enjeu majeur puisqu'elles permettent une meilleure gestion des coûts avec une meilleure appréhension

de l'impact budgétaire et anticipation des économies susceptibles d'être générées pour le système de soin. Pour cela des modélisations peuvent être appliquées selon un modèle avec une structure de quatre à cinq états prenant en compte la pré-progression et la post-progression qui permet de décrire l'expérience de la maladie du patient lors de l'immunothérapie anti-cancéreuse, avec une évaluation des bénéfices de la thérapie plus transparente. Des fonds pour financer l'innovation, le FFIP ont été mis en place en 2017 en France pour prendre en charge les médicaments inscrits sur la liste en sus, les médicaments rétrocédables ainsi que les traitements bénéficiant d'un accès compassionnel ou d'un accès précoce. Afin d'avoir un meilleur contrôle sur la fixation des prix et l'impact budgétaire, un plan de partage des risques peut être mis en place avec un principe de prix évolutifs appliqué selon l'efficacité d'un médicament dans la vie réelle. Le tarif des médicaments peut être fixé selon la performance obtenue dans la pratique réelle, avec pour objectif de conditionner des prix élevés par la démonstration de preuves dans la vie réelle selon les objectifs cliniques et ou économiques. Ainsi un système de prix différencié selon les résultats constatés permettrait d'adapter différents modes de tarification adaptés à une médecine personnalisée. Un système de paiement à la performance peut être appliqué avec un ajustement selon les résultats individuels observés et rendre ainsi la fourchette de prix plus acceptable. Il s'agit d'un système de tarification selon l'indication. Ce système permettrait de maximiser la valeur d'un nouveau traitement selon ses différentes indications et s'applique tout à fait à l'oncologie, puisque 50% environ des médicaments anti-cancéreux présentent plus d'une indication. Ce système émet comme postulat que la valeur d'un médicament est inégale d'une indication à une autre et que la tarification peut devenir ainsi inefficace. Pour y remédier, l'industriel pourrait fixer un prix par indication en fonction de la valeur, la sécurité et la tolérabilité démontrée.

GLOSSAIRE

Adénocarcinome : Tumeur issue de cellules glandulaires, de tissus de revêtement ou encore d'une muqueuse (89).

Adénovirus : Virus à ADN qui peuvent être à l'origine de rhumes, de fièvre, de maux de gorge, d'une bronchite, d'une pneumonie, de la diarrhée ou d'une conjonctivite (186).

Adjuvant : Traitement qui vise à renforcer l'action d'un traitement en améliorant la réponse du système immunitaire et qui prévient et réduit le risque de récurrence du cancer après le traitement initial (187).

Allogénique : Issu de différents individus de la même espèce (64).

Anaphylactique : Réaction inflammatoire aiguë avec la libération d'histamine et de substances semblables à l'histamine par les mastocytes, provoquant une réponse immunitaire d'hypersensibilité. Les symptômes observés sont des difficultés respiratoires, des vertiges, de l'hypotension, de la cyanose et des pertes de conscience pouvant conduire au décès (187).

Anaphylactoïde : Semblable aux réactions anaphylactiques sans en connaître l'origine (188).

Anergie : Diminution de la réponse immunitaire face à des antigènes (187).

Apoptose : Mort cellulaire programmée (187).

Autocrine : Production et sécrétion d'un médiateur extracellulaire par une cellule, avec liaison de ce médiateur aux récepteurs de la même cellule pour amorcer la transduction du signal (189).

Autologue : Ce qui est directement issu des tissus, des cellules ou de l'ADN d'un individu (64).

Calréticuline : Protéine intracellulaire retrouvée dans le réticulum endoplasmique. Cette protéine lie le calcium et est impliquée dans des actions d'adhésion cellulaire et de régulation vasculaire (190).

Cancer du poumon non à petites cellules : Groupe de cancers du poumon. Ce nom leur est attribué selon leur forme apparente au microscope. On retrouve trois classes principales : le carcinome épidermoïde, l'adénocarcinome et le carcinome à grandes cellules. Le cancer du poumon non à petites cellules est le type de cancer du poumon le plus fréquent (64).

Carcinome : Cellules cancéreuses qui se développent tout d'abord au niveau de la peau ou des tissus qui tapissent ou recouvrent les organes internes (64).

Cellules dendritiques : cellules présentatrices de l'antigène impliquées dans l'immunité adaptative (191).

Cellules endothéliales : Cellules activement impliquées dans le tonus vasculaire en produisant et libérant des substances vasoconstrictrices (prostaglandines, endothéline) et vasodilatatrices (monoxyde d'azote, prostacyclines) (192).

Cellules NK : Type de globules blancs et cellules de l'immunité qui possèdent des granules avec des enzymes pouvant entraîner la destruction des cellules tumorales ou des cellules infectées par un virus par cytolysse (64).

Cellules NKT : Ce sont des cellules T tueuses qui expriment le récepteur TCR ainsi que des antigènes de surfaces typiquement retrouvés en surface des cellules tueuses (193).

Cellules somatiques : Cellules de l'organisme à l'exception des cellules germinales (reproductrices) (64).

Cellules T régulatrices : Elles sont impliquées dans la régulation ou suppression d'autres cellules de l'immunité. Les Tregs contrôlent la réponse immunitaire aux antigènes et permettent de prévenir la survenue de maladies auto-immunes (194).

Cellules xénogéniques : Cellules d'origine animale (39).

Chimiokines : Petits peptides impliqués dans la réponse inflammatoire et le recrutement des leucocytes en fournissant des signaux directionnels pour le trafic cellulaire (187).

Chimiotactisme : Phénomène d'attraction-répulsion due à un gradient chimique (195).

Chimiotaxie : Déplacement d'une cellule ou d'un organisme en réponse à une stimulation chimique (196).

Chimiothérapie : Thérapie qui a recours à un traitement médicamenteux pour éliminer les cellules cancéreuses. Elle agit sur la croissance des cellules tumorales en l'arrêtant ou la ralentissant. La chimiothérapie est utilisée pour traiter un cancer et le guérir, limiter le risque de récurrence, arrêter ou ralentir la progression de la maladie, réduire les symptômes (64).

Chordome : Cancer à croissance lente du tissu situé au niveau de la colonne vertébrale (64).

CMH de classe I : Le complexe majeur d'histocompatibilité est un ensemble de glycoprotéines retrouvé à la surface des membranes plasmiques des cellules nucléées et des plaquettes sanguines. Ces glycoprotéines permettent la reconnaissance du soi (197).

CMH de classe II : Glycoprotéines du complexe majeur d'histocompatibilité retrouvées dans les cellules présentatrices d'antigènes dont les cellules dendritiques, les cellules B, les macrophages. Le CMH de classe II présentent des antigènes exogènes. Les antigènes sont identifiés par les cellules auxiliaires T. Une fois activées, ces lymphocytes libèrent des lymphokines, qui attirent à leur tour d'autres cellules qui détruisent le matériel antigénique (197).

CTD : Common Technical Document. Format obligatoire pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments dans l'union européenne et au Japon. Le document technique commun est divisé en 5 modules. Le module 1 qui regroupe la partie administrative et qui est spécifique d'une région, le module 2 qui est un résumé des modules 3, 4 et 5, le module 3 qui est le module qualité avec les procédés de fabrication, le module 4 non clinique avec les informations de l'usage du médicament chez l'animal et le module 5 qui regroupe des informations cliniques (198).

Epigénétique : Etude sur comment l'âge et les facteurs environnementaux peuvent influencer l'activité des gènes sans modifier la séquence d'ADN (64).

Epithélium : Tissu constitué d'une ou plusieurs couches jointives. Ces tissus sont retrouvés en tant que revêtement, couche superficielle de l'épiderme, des muqueuses et peuvent avoir une fonction de sécrétion (196).

EQ-5D : Questionnaire qui permet de mesurer la qualité de vie des patients en fonction de leurs préférences selon 5 dimensions : la mobilité, la capacité à prendre soin de soi, l'activité générale (travail, loisirs, tâches ménagères...), la douleur, l'anxiété-déprime. L'unité de mesure va de 0 (très mauvais) à 1 (le meilleur état de santé possible) (199).

Erysipèle : L'érysipèle est une affection cutanée (dermo-hypodermite) bactérienne aiguë non nécrosante, qui affectent le plus souvent les membres inférieurs et qui se manifeste par des rougeurs circonscrites, accompagnées d'un œdème local et d'un état fébrile (200).

Etudes observationnelles : Etudes où les participants sont observés et des mesures sont régulièrement prises. Le chercheur n'intervient pas sur les conditions d'exposition des sujets (64).

Facteur TNF- α : Le facteur de nécrose tumorale alpha est une cytokine inflammatoire libérée par les monocytes et macrophages lors d'un processus inflammatoire aiguë. Ce facteur est impliqué dans les mécanismes de signalisation cellulaires pouvant mener à l'apoptose ou la nécrose (201).

Glioblastome : Affection tumorale du système nerveux central à croissance rapide qui se développe à partir du tissu glial, le tissu de soutien du cerveau et de la moelle épinière (64).

Granzymes : Protéines qui induisent une mort cellulaire programmée : l'apoptose (202).

HRQOL : Health-related quality of life, qualité de vie liée à la santé, à la perception de la santé physique et mentale d'un ou plusieurs individus au cours du temps (186).

Hybridation par fluorescence in situ : cette technique utilise une sonde fluorescente qui adhère à un segment d'ADN. Cela vise à en savoir plus sur le matériel génétique d'une cellule et d'identifier les modifications génétiques au niveau des cellules tumorales (203).

Hybridome : Cellule hybride obtenue par la fusion de lymphocytes et cellules tumorales les lymphomes. Ces hybridomes de cellules B permettent de produire des anticorps semblables aux lymphocytes normaux, avec la particularité de proliférer indéfiniment en culture (64)

Hypoxique : Manque d'apport d'oxygène (64).

Immunité humorale : Processus immunitaire médié par les anticorps (64).

Immunohistochimie : Méthode qui exploite la liaison spécifique antigènes anticorps dans les tissus biologiques pour détecter la présence d'antigènes ou d'haptènes (éléments constitutifs d'antigènes qui ne peuvent en tant que tels provoquer la formation d'anticorps) dans une coupe tissulaire au niveau cellulaire (204).

Kératinocytes : Cellules productrices de la kératine de l'épiderme (187).

Leucémie : Cancer qui affecte le sang en touchant les cellules de la moelle osseuse. La maladie se caractérise notamment par une production excessive de globules blancs (89).

Leucoencéphalopathie multifocale : Maladie du système nerveux central associée à une démyélinisation progressive liée à une réactivation d'une infection latente du virus de John Cunningham (187).

Ligand OX40 : Ce ligand en se liant à son récepteur régule l'activité des cellules T CD8 et T CD4 et module l'activité des cellules NKT et NK : Le ligand modifie également la différenciation et l'activité des cellules régulatrices (205).

Lymphoblastique : ce qui a trait aux lymphoblastes aux cellules à l'origine de la moelle osseuse et des globules blancs (195).

Lymphoïde : Ce qui contient des lymphocytes ou est impliqué dans leur production (197).

Lymphopoïétine stromale thymique : Cytokine libérée par les cellules épithéliales et stromales (cellules de soutien avec des capacités de cellules souches) (206).

Lymphome : Cancer qui a pour origines les cellules de l'immunité, les lymphocytes (89).

Lymphome de Hodgkin : Cancer qui affecte le système immunitaire et caractérisé par la présence d'un type de cellule appelé cellule Reed-Sternberg. On retrouve deux types de lymphome de Hodgkin : le classique et le lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire nodulaire. Les signes et symptômes principaux sont des ganglions lymphatiques indolores et enflés, une rate élargie, de la fièvre, une perte de poids, de la fatigue et des sueurs nocturnes (64).

Maladie de Newcastle : Maladie retrouvée à l'origine chez les volailles, associée à des troubles nerveux, digestifs et respiratoires. Cette maladie est causée par un paramyxovirus (famille de virus à ARN) aviaire qui présente la particularité de se répliquer plus rapidement dans les cellules tumorales humaines que dans les cellules saines, avec la capacité de tuer les cellules hôtes (64)(207).

Mastocyte : Globules blancs retrouvés dans le tissu conjonctif impliqués dans les réactions allergiques et certaines réponses immunitaires. Ces globules peuvent libérer en cas d'infections de l'histamine, des cytokines, de l'héparine ainsi que des facteurs de croissances (64).

Médulloblastome : Tumeur issue des cellules nerveuses primitives à l'origine du système nerveux sympathique (208).

Mégacaryocytes : Très grosses cellules retrouvées au niveau de la moelle osseuse qui sont impliquées dans la synthèse des thrombocytes ou des plaquettes sanguines (197).

Mélanome : Maladie qui affecte les cellules de la peau, les mélanocytes. Elle se développe à partir d'une cellule initialement saine qui se transforme et se multiplie de façon anarchique pour former une lésion appelée tumeur maligne (89).

Mésenchyme : Tissu de soutien embryonnaire à l'origine de différents tissus chez l'adulte tel que les vaisseaux, les muscles, le squelette et le cartilage (197).

Métalloprotéinases matricielles : Enzymes protéolytiques impliquées dans la dégradation de protéines de la matrice extracellulaire ainsi que de protéines non matricielles (209).

Métastaser : Lorsque les cellules cancéreuses se propagent d'une partie du corps à une autre en formant des tumeurs secondaires (64).

Milestone Survival : Probabilité de survie à un moment défini (210).

Morbidité : Nombre d'individus malades dans une population définie, à un moment donné (211).

Myélome : Encore appelé maladie de Kahler ou myélome multiple. C'est une maladie caractérisée par une production de plasmocytes qui est dérivée d'une cellule sanguine, le lymphocyte B (sous-type de globule blanc produit dans la moelle osseuse) (212).

NADPH oxydase : Enzyme qui permet aux phagocytes de l'immunité de produire des substances toxiques pour éliminer les agents pathogènes. Elle catalyse l'oxydation du NADPH par le dioxygène (213).

Néoantigène : Nouvelle protéine formée au niveau des cellules cancéreuses lorsque des mutations surviennent au niveau de l'ADN tumoral (64).

Neutrophiles : Type de globules blancs jouant un rôle clé dans le système immunitaire. En cas de contamination par des bactéries ou des virus, les cellules se déplacent au niveau du foyer infectieux et détruisent les agents pathogènes en les ingérant ou en libérant des enzymes qui les éliminent (64).

Neutrophiles élastases : Enzymes protéolytiques impliquées dans la réponse antibactérienne (213).

NKG2D récepteurs : Récepteurs impliqués dans la réponse lymphoïde au stress : ces récepteurs sont retrouvés en surface des cellules natural killer, d'une grande majorité de lymphocytes T cytotoxiques tel que les lymphocytes T CD8+ ou encore les NKT. Ces récepteurs lient notamment les ligands dit de stress MICA (214).

Oligonucléotides antisens : morceaux d'ARN ou d'ADN qui peuvent se lier à des molécules spécifiques d'ARN. Leurs liaisons bloquent la synthèse des protéines par l'ARN (64).

Oncogénèse : Mécanismes de formation de cellules cancéreuses (195).

Opsonisé : Processus au cours duquel un micro-organisme ou une autre matière particulaire est recouvert d'opsonine, une protéine du sérum sanguin afin d'être plus sensible à la phagocytose (187).

Paracrine : implique l'action d'un facteur de croissance sécrété par une cellule sur une cellule voisine (190).

Perforine : Protéines produites par les cellules tueuses qui ont la propriété de former des pores dans les cellules cibles et de provoquer ainsi leur désintégration (190).

Phagolysosome : Vésicule qui apparaît lors de la maturation d'un phagosome formé après ingestion de particules par phagocytose (187).

Pinocytose : Processus d'absorption cellulaire de matières liquides provenant de l'environnement externe. Des vésicules se forment par invagination de la membrane plasmique. Le contenu des vésicules est ensuite transmis aux endosomes (187).

Points de contrôle de l'immunité : ce sont des récepteurs impliqués dans l'activation et modulation des cellules de l'immunité pour limiter la durée et l'intensité de la réaction immune (15).

Poxvirus : Virus à ADN double brin à l'origine de lésions et éruptions cutanées (186).

Progression : Développement et propagation du cancer (64).

Pseudo-progression : Constatation faussement positive d'une progression du cancer et d'un renforcement d'une lésion tumorale après examen radiologique. Cela résulte d'un effet dû au traitement lors d'une nécrose des cellules cancéreuses, avec la formation d'œdèmes et l'augmentation de la perméabilité vasculaire (187).

Puce à ADN : Technique qui implique la fixation d'un fragment d'ADN sur un support solide, qui permet la détection d'une séquence nucléique au sein d'un échantillon biologique. La puce est marquée par un radioélément ou par une molécule fluorescente qui permet la détection de la cible et de quantifier les séquences d'ADN (215).

Radiothérapie : Usage de rayonnements à haute énergie (ex : rayons gamma, rayons X, protons, neutrons) pour éliminer les cellules tumorales et limiter la progression des cellules cancéreuses (64).

Récepteur chimérique : Récepteur synthétisé en laboratoire prévu pour se lier à des protéines spécifiques des cellules tumorales (64).

Régression : Diminution de la taille d'une tumeur ou de l'étendue de l'atteinte cancéreuse sur le corps (64).

Réponse complète : Absence de tout signe de cancer après avoir effectué un prélèvement de tissu au cours d'une opération ou d'une biopsie après traitement des cellules cancéreuses (64).

Réponse partielle : Réduction de la taille de la tumeur et de l'étendue d'un cancer suite à un traitement (64).

Ribonucléotide réductase : Enzyme qui catalyse la réduction du ribose en désoxyribose pour la synthèse de l'ADN dans les nucléotides (216).

Sarcome : Cellules cancéreuses qui se développent à partir des os et des tissus mous du corps comme les cartilages, la graisse, les muscles, tissus fibreux, les vaisseaux sanguins ainsi que d'autres tissus conjonctifs ou de soutien (64).

Sarcome de Kaposi : Cancer qui entraîne le développement de lésions au niveau des ganglions lymphatiques, de la peau, de la gorge, du nez, de la muqueuse de la bouche ainsi que d'autres tissus du corps. Les lésions sont le plus souvent violacées, on y retrouve des cellules cancéreuses, de nouveaux vaisseaux sanguins et cellules sanguines (64).

Séquençage : Procédé qui permet l'étude des séquences d'ADN avec l'ordre exacte des éléments constitutifs de l'ADN ou bases (thymine, guanine, adénine, cytosine) (64).

Spider plot : Graphique en forme de toile d'araignée en deux dimensions, utilisé pour représenter une ou plusieurs séries de valeurs avec plusieurs variables quantitatives. On retrouve un axe par variable et l'ensemble des axes se réunissent au centre de la figure (217).

Sporadique : Terme utilisé pour qualifier un cancer en développement pour lesquels les facteurs de risques n'ont pas pu être identifiés (89).

Stéréotaxique : Relatif à la stéréotaxie, une méthode de traitement peu invasive avec un système de guidage contrôlé par imagerie et assisté par ordinateur (89).

Survie sans progression : Durée pendant et après le traitement selon laquelle le patient vit avec sa maladie sans qu'elle ne s'aggrave (64).

Swimmerplot : Graphique qui permet de décrire la réponse du patient à un traitement au cours du temps. Une barre pour chaque sujet est utilisée indiquant la durée du traitement par patient. Chaque individu est classé selon le stade de la maladie au début de l'analyse (218).

Sympathique : Relatif au système nerveux autonome qui régule les organes viscéraux ainsi que les fonctions automatiques du corps (ex : respiration, les battements du cœur) (197).

Système lymphatique : Système qui appartient au système immunitaire qui défend l'organisme contre les agents extérieurs dont infectieux. Ce système implique les vaisseaux lymphatiques, les ganglions lymphatiques, le thymus, la rate (219).

Taux de réponse global : Proportion de patients avec une réponse complète ou partielle dans un certain laps de temps (64).

Toléroène : Produit une tolérance immunologique (64).

Toxicité dose-limitante : s'intéresse à la toxicité du médicament et ses effets secondaires suffisamment graves et dissuasifs pour augmenter la dose (64).

Transcriptome : Ensemble de molécules d'ARN messager retrouvé pour une cellule (195).

Thymidylate synthase : Enzyme impliquée dans la synthèse de 2'-deoxythymidine-5'-monophosphate, un précurseur de la biosynthèse de l'ADN (216).

Th1/Th2 (lymphocytes T auxiliaires) : Type de cellules immunitaires et globules blancs qui stimulent les lymphocytes T tueurs, les macrophages et les lymphocytes B pour entraîner une réponse immunitaire (64).

Virus Cocksackie : Virus non enveloppé à ARN simple brin présent chez l'homme. Ce virus affecte la bouche, les mains, les pieds et peut entraîner une conjonctivite hémorragique aiguë et l'herpangine (affections avec des ulcères à l'arrière de la bouche) (187).

Voie ERK MEK : Cette voie est liée à la détermination cellulaire chez différentes espèces. Elle joue un rôle dans la prolifération, la différenciation, la migration, la survie et la mort cellulaire (220).

Bibliographie

1. Doğru A. Cancer 2nd leading cause of death globally, data reveals [Internet]. 2022 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.aa.com.tr/en/health/cancer-2nd-leading-cause-of-death-globally-data-reveals/2493204>
2. World Health Organization-Europe. Cancer-data and statistics [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cancer/data-and-statistics>
3. Institut National du Cancer. Les cancers en France l'essentiel des faits et chiffres - edition 2019 [Internet]. 2019 [cited 2022 May 10]: 1-28. Available from: https://www.oncorif.fr/wp-content/uploads/2019/02/Cancers_en_France-Essentiel_Faits_et_chiffres-2018.pdf
4. Xin Yu J, Hubbard-Lucey VM, Tang J. The global pipeline of cell therapies for cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(11):821–2. Available from: <https://www.nature.com/articles/d41573-019-00090-z>
5. Gustave Roussy. Immunothérapie [Internet]. 2017 [cited 2022 May 10]: 1-40. Available from: <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/immunotherapie-explorateurs.pdf>
6. Emens LA, Butterfield LH, Hodi FS, Marincola FM, Kaufman HL. Cancer immunotherapy trials: leading a paradigm shift in drug development. *J Immunother Cancer.* 2016;4(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40425-016-0146-9>
7. Institut Universitaire du Cancer de Toulouse. L'immunothérapie - un nouveau regard sur une approche thérapeutique de plus de cent ans [Internet]. 2019 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.iuct-oncopole.fr/l-immunotherapie>
8. Cercle de Réflexion en Immuno-Oncologie. Les défis de l'immunothérapie en oncologie-réussir l'intégration de l'innovation en immunothérapie anti-cancéreuse dans la prise en charge du cancer en France [Internet]. 2017 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://indd.adobe.com/view/64826d77-b4e9-418d-ab3f-3604af5e28a2>
9. Stanislas Goriely. Rétro 2018 - le prix nobel de médecine sur l'immunothérapie du cancer [Internet]. La Tribune. 2019 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.latribune.fr/opinions/tribunes/retro-2018-le-prix-nobel-de-medecine-sur-l-immunotherapie-du-cancer-802488.html>
10. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013;39(1):1–10. Available from: [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(13\)00296-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761313002963%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(13)00296-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761313002963%3Fshowall%3Dtrue)
11. Pandya PH, Murray ME, Pollok KE, Renbarger JL. The immune system in cancer pathogenesis: potential therapeutic approaches. *J Immunol Res.* 2016;2016(4):1–13. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2016/4273943/>
12. Bukhtoyarov OV, Samarin DM. Pathogenesis of cancer: cancer reparative trap. *J Cancer Ther.* 2015;06(05):399–412. Available from: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=56146>
13. González S, Volkova N, Beer P, Gerstung M. Immuno-oncology from the perspective of somatic evolution. *Semin Cancer Biol.* 2018;52:75–85. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.12.001>
14. Zhang H, Chen J. Current status and future directions of cancer immunotherapy. *J Cancer.* 2018;9(10):1773–81. Available from: <https://www.jcancer.org/v09p1773.htm>
15. Vuagnat P, Champiat S. JNDS - Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux. MCED.

- 2018; 95:1-10. Available from:
https://www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2019/1_mced95_vuagnat.pdf
16. Catros-Quemener V, Bouet F, Genetet N. Immunité anti-tumorale et thérapies cellulaires du cancer. *Med Sci.* 2003;19(1):43–53. Available from:
http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4587/MS_2003_01_43.pdf?sequence=7
 17. Cancer Research Institute. What is cancer immunotherapy ? [Internet]. 2020 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.cancerresearch.org/immunotherapy/what-is-immunotherapy>
 18. Roche. Cancer : réveillons le système immunitaire ! [Internet]. 2017 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.voixdespatients.fr/cancer-reveillons-systeme-immunitaire.html>
 19. Morrissey K, Yuraszek T, Li CC, Zhang Y, Kasichayanula S. Immunotherapy and novel combinations in oncology: current landscape, challenges, and opportunities. *Clin Transl Sci.* 2016; 9:89–104. Available from: <https://doi.org/10.1111/cts.12391>
 20. Dine J, Gordon R, Shames Y, Kasler MK, Barton-Burke M. Immune checkpoint inhibitors: an innovation in immunotherapy for the treatment and management of patients with cancer. *Asia-Pacific J Oncol Nurs.* 2017;4(2):127–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28503645/>
 21. Bristol-Myers Squibb. Immuno-oncology (I-O) therapy basics fact sheet-utilizing the body's own immune system to fight cancer [Internet]. 2014 [cited 2022 May 10]. Available from:
https://cdn.reachmd.com/uploads/pdf_files/i-o_fact_sheet.pdf
 22. Papaioannou NE, Beniata OV, Vitsos P, Tsitsilonis O, Samara P. Harnessing the immune system to improve cancer therapy. *Ann Transl Med.* 2016;4(14):1–15. Available from:
<https://atm.amegroups.com/article/view/10188/11634>
 23. Dendreon. Cancer immunotherapy: fundamental concepts and emerging role-oncology perspective [Internet]. 2013 [cited 2022 May 10]. Available from:
https://www.fightcancerwithimmunotherapy.com/Portals/1/PDF/ONC_Monograph_Revised_CY_4_4_Final3.pdf
 24. Ministère des Solidarités et de la Santé. Qu'est-ce qu'un médicament ? [Internet]. 2018 [cited 2022 May 10]. Available from: [https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament#:~:text=5111-1\) défini ainsi le,être administrée%2C en vue d%27](https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament#:~:text=5111-1) défini ainsi le,être administrée%2C en vue d%27)
 25. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Glossaire [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://ansm.sante.fr/glossaire/M>
 26. Vatsan RS, Bross PF, Liu K, Theoret M, De Claro AR, Lu J, et al. Regulation of immunotherapeutic products for cancer and FDA's role in product development and clinical evaluation. *J Immunother Cancer.* 2013;1(5):1–16. Available from: <https://jitc.bmj.com/content/1/1/5>
 27. European Medicines Agency. Glossary [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/12/news_detail_002244.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
 28. Food and Drug Administration. Glossary [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from:
<https://www.fda.gov/patients/clinical-trials-what-patients-need-know/glossary-terms>
 29. European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use [Internet]. 2012 [cited 2022 May 10]. Available from:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-monoclonal-antibodies-intended-vivo-clinical-use_en.pdf
 30. European Medicines Agency. Guideline on development, production, characterisation and specification for monoclonal antibodies and related products [Internet]. 2016 [cited 2022 May 10]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-production-characterisation-specification-monoclonal-antibodies-related_en.pdf

31. Pedras-Vasconcelos JA. The immunogenicity of therapeutic proteins - what you don't know can hurt you and the patient [Internet]. 2014 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/The-immunogenicity-of-therapeutic-proteins--what-you-don't-know-can-hurt-YOU-and-the-patient--Fall-2014.pdf>
32. European Commission. Consensus information paper - what you need to know about biosimilar medicinal products [Internet]. 2014 [cited 2022 May 10]. Available from: https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/biosimilars_report_en.pdf
33. Food and Drug Administration. Guidance for industry-bispecific antibody development programs [Internet]. 2019 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
34. Légifrance. Code de la santé publique [Internet]. 2022 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGITEXT000006072665/>
35. European Medicines Agency. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products [Internet]. 2015 [cited 2022 May 10]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-classification-advanced-therapy-medicinal-products_en-0.pdf
36. European Medicines Agency. ICH considerations oncolytic viruses (EMA/CHMP/ICH/607698/2008) [Internet]. 2009 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-considerations-oncolytic-viruses>
37. European Commission. Production and quality control of cytokine products derived by biotechnological processes - directive 75/318/EEC [Internet]. 1990 [cited 2022 May 10]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/production-quality-control-cytokine-products-derived-biotechnological-process_en.pdf
38. European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins [Internet]. 2017 [cited 2022 May 10]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf
39. European Medicines Agency. Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products [Internet]. 2009 [cited 2022 May 10]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-xenogeneic-cell-based-medicinal-products_en.pdf
40. European Commission. Regulation (EC) No 1394/2007 of the european parliament and of the council of 13 november 2007 on advanced therapy medicinal products and amending directive 2001/83/EC and regulation (EC) No 726/2004 [Internet]. Official Journal of the European Union. 2007 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:en:PDF>
41. Detela G, Lodge A. EU regulatory pathways for ATMPs: standard, accelerated and adaptive pathways to marketing authorisation. *Mol Ther - Methods Clin Dev*. 2019;13:205–32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6378853/pdf/main.pdf>
42. Camarero J, Ruiz S. Cancer immunotherapy products: regulatory aspects in the european union. *Hum Vaccines Immunother*. 2012;8(9):1354–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3579920/pdf/hvi-8-1354.pdf>
43. Federal Institute for Vaccines and Biomedicines. Advanced therapy medicinal products (ATMP) [Internet]. 2019 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.pei.de/EN/medicinal-products/atmp/atmp-node.html>
44. Niederlaender C. Current issues in EU cell & gene therapy regulation. In: CASSS C> [Internet]. Rockville; 2018 [cited 2022 May 10]. Available from: https://cdn.ymaws.com/www.casss.org/resource/resmgr/cell&gene_therapy/cgtp_slides/2018_CGTP_NiederlaenderChris.pdf

45. Semeraro M. Principe de biothérapies: classification & mécanismes d'action. In: URC-CIC Paris Descartes Necker Cochin [Internet]. Paris; 2016 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2016/03/Cours-Commun-BIOTHERAPIE-04-03-16-M.-Semeraro.pdf>
46. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Médicaments de thérapie innovante, médicaments de thérapie innovante préparé ponctuellement et préparations : synthèse du cadre réglementaire applicable pour la fabrication, le développement et la mise sur le marché de ces produits. [Internet]. 2012 [cited 2022 May 10]. Available from: http://sfbct.free.fr/new/texte_documentation/ANSM_Juin_2012_Regles_generales_MTI_MTIPP.pdf
47. Celis P. Advanced therapy medicinal products (ATMPs) and ATMP regulation. In: How European Reference Networks can add value to clinical research [Internet]. London; 2018 [cited 2022 May 10]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-advanced-therapy-medicinal-products-atmps-atmp-regulation-patrick-celis_en.pdf
48. Federal Institute for Vaccines and Biomedicines. Voluntary harmonisation procedure (VHP) [Internet]. 2021 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.pei.de/EN/regulation/clinical-trials/vhp/vhp-node.html>
49. European Patients' Academy. Eupati-glossaire [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://toolbox.eupati.eu/glossaire/?lang=fr>
50. Alcimed. Nouveau système ATU : quels changements pour les laboratoires pharmaceutiques en 2021 ? [Internet]. 2021 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.alcimed.com/fr/les-articles-d-alcim/nouveau-systeme-atu-autorisation-temporaire-d-utilisation-changements-laboratoires-pharmaceutiques-2021/>
51. Rabbie D. Taking advanced therapy medicinal products (ATMPs) to market. In Catapult Cell and Gene Therapy; 2018 [cited 2022 May 10]. Available from: https://ct.catapult.org.uk/sites/default/files/publication/DanRabbie_Taking Advanced Therapy Medicinal Products %28ATMPs%29 to Market_29Jun18.pdf
52. European Medicines Agency. PRIME: priority medicines [Internet]. 2019 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
53. Scholz N. Produits pharmaceutiques dans l'union européenne-le cadre légal des médicaments à usage humain [Internet]. 2015 [cited 2022 May 10]. Available from: [http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2015/554174/EPRS_IDA\(2015\)554174_FR.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2015/554174/EPRS_IDA(2015)554174_FR.pdf)
54. European Medicines Agency. Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products [Internet]. 2018 [cited 2022 May 10]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-safety-efficacy-follow-risk-management-advanced-therapy-medicinal-products-revision_en.pdf
55. Hopkinson P. Capturing added value in immuno-oncology-balancing rapid access and new metrics for valuation. In: Workshop on the challenges for the approval of anti-cancer immunotherapeutic drugs [Internet]. London: European Medicines Agency; 2016 [cited 2022 May 10]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-capturing-added-value-immuno-oncology-balancing-rapid-access-new-metrics-valuation_en.pdf
56. Hoos A, Britten CM. The immuno-oncology framework- enabling a new era of cancer therapy. *Oncoimmunology*. 2012;1(3):334–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3382871/pdf/onci-1-334.pdf>
57. Lackner F, Behr-Gross ME. Conséquences réglementaires de l'utilisation des anticorps monoclonaux. *Med Sci*. 2009;25(12):1183–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/200925121183>
58. European Medicines Agency. ICH Q6B specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products [Internet]. 1999 [cited 2022 May 10]. Available from:

<https://www.ema.europa.eu/en/ich-q6b-specifications-test-procedures-acceptance-criteria-biotechnologicalbiological-products>

59. Reijers JAA, Malone KE, Bajramovic JJ, Verbeek R, Burggraaf J, Moerland M. Adverse immunostimulation caused by impurities: the dark side of biopharmaceuticals. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(7):1418–26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6595286/?report=reader>
60. European Medicines Agency. Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials [Internet]. 2018 [cited 2022 May 10]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-requirements-quality-documentation-concerning-biological-investigational-medicinal_en-0.pdf
61. Siu LL, Ivy SP, Dixon EL, Gravell AE, Reeves SA, Rosner GL. Challenges and opportunities in adapting clinical trial design for immunotherapies. *Clin Cancer Res*. 2017;23(17):4950–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5669041/pdf/nihms891105.pdf>
62. Tsimberidou AM, Levit LA, Schilsky RL, Averbuch SD, Chen D, Kirkwood JM, et al. Trial reporting in immuno-oncology (TRIO): an american society of clinical oncology-society for immunotherapy of cancer statement. *J Clin Oncol*. 2019;37(1):72–80. Available from: <https://jitc.bmj.com/content/6/1/108.long>
63. Pavlovic M. Challenges for the approval of anti-cancer immunotherapeutic drugs-challenges in evaluating relative effectiveness. In: EMA-CDDF Joint Meeting-Workshop on the challenges for the approval of anti-cancer immunotherapeutic drugs [Internet]. London: European Medicines Agency; 2016 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/events/workshop-challenges-approval-anti-cancer-immunotherapeutic-drugs>
64. National Cancer Institute. NCI dictionary of cancer terms [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=748385>
65. Kaufman HL, Atkins MB, Subedi P, Wu J, Chambers J, Joseph Mattingly T, et al. The promise of immuno-oncology: implications for defining the value of cancer treatment. *J Immunother Cancer*. 2019;7(129):1–11. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6525438/pdf/40425_2019_Article_594.pdf
66. Spurrier-Bernard G. The promise and challenges of immuno-oncology for the cancer community immune-oncology in Melanoma. In: World Cancer Congress [Internet]. Paris; 2016 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.worldcancercongress.org/sites/congress/files/atoms/files/Pre0430-Spurrier-Bernard Gilliosa.pdf>
67. Golan T, Milella M, Ackerstein A, Berger R. The changing face of clinical trials in the personalized medicine and immuno-oncology era: report from the international congress on clinical trials in oncology & hemato-oncology (ICTO 2017). *J Exp Clin Cancer Res*. 2017;36(192):1–10. Available from: <https://jccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-017-0668-0>
68. Tang J, Shalabi A, Hubbard-Lucey VM. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. *Ann Oncol*. 2018;29(1):84–91. Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)35020-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)35020-3/fulltext)
69. Cancer Research Institute. Immuno-oncology landscape [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.cancerresearch.org/en-us/scientists/immuno-oncology-landscape>
70. L’Institut National du Cancer. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers-rapport [Internet]. 2018 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-immunotherapies-specifiques-dans-le-traitement-des-cancers-Rapport>
71. Sami M, Bagheri L, Szewczuk MR. Current challenges in cancer immunotherapy: multimodal approaches to improve efficacy and patient response rates. *J Oncol*. 2019;2019:1–12. Available from: <http://downloads.hindawi.com/journals/jo/2019/4508794.pdf>

72. Miclaus K, Li L. Leveraging standards for effective visualization of early efficacy in clinical trial oncology studies. In: PharmaSUG 2018 - Paper DV-26 [Internet]. Shanghai; 2018 [cited 2022 May 10]. p. 1–12. Available from: <https://www.lexjansen.com/pharmasug-cn/2018/DV/Pharmasug-China-2018-DV04.pdf>
73. Mercier F, Consalvo N, Frey N, Phipps A, Ribba B. From waterfall plots to spaghetti plots in early oncology clinical development. *Pharm Stat*. 2019;18(5):526–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pst.1944>
74. Van Werkhoven E, Hinsley S, Frangou E, Holmes J, De Haan R, Hawkins M, et al. Practicalities in running early-phase trials using the time-to-event continual reassessment method (TiTE-CRM) for interventions with long toxicity periods using two radiotherapy oncology trials as examples. *BMC Med Res Methodol*. 2020;20(162):1–10. Available from: <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-020-01012-z>
75. Cancer Research Institute. Immunotherapy [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.cancerresearch.org/immunotherapy/what-is-immunotherapy>
76. Karachi A. Current trends in cancer management - chapter immunotherapy for treatment of cancer. Streba L, Dan Ionut G, Shenker M, editors. London: IntechOpen; 2016. 1–20 p.
77. Roche. Cancer du sein : le statut HER2 [Internet]. 2022 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/diagnostic-cancer/diagnostic-cancer-du-sein/her2.html>
78. Desantes KB, Sondel PM. Oncology of infancy and childhood - chapter immunotherapy of cancer [Internet]. Orkin SH, Look AT, Ginsburg D, Fisher DE, Lux SE, Nathan DG, editors. London: Elsevier Health Sciences; 2009. 209–240 p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/immunotoxin>
79. Académie Nationale de Pharmacie. Le dictionnaire de l'académie nationale de pharmacie - Dénileukine diftitox [Internet]. 2017 [cited 2022 May 10]. Available from: http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Dénileukine_diftitox
80. Reichert JM. Antibody therapeutics approved or in regulatory review in the EU or US [Internet]. 2021 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.antibodysociety.org/resources/approved-antibodies/>
81. European Medicines Agency. European Medicines Agency - Science Medicines Health [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>
82. Food and Drug Administration. U.S Food & Drug Administration [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.fda.gov/>
83. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJT. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(4):325–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3003>
84. Drug.com. Drugs.com - know more. be sure. [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.drugs.com/>
85. Qin S, Xu L, Yi M, Yu S, Wu K, Luo S. Novel immune checkpoint targets: moving beyond PD-1 and CTLA-4. *Mol Cancer*. 2019;18(155):1–14. Available from: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-019-1091-2>
86. Hundal JR, Mardis E. Personalized cancer vaccines in clinical trials [Internet]. *The Scientist*. 2019 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.the-scientist.com/features/personalized-cancer-vaccines-in-clinical-trials-66075>
87. Van Willigen WW, Bloemendal M, Gerritsen WR, Schreibelt G, De Vries IJM, Bol KF. Dendritic cell cancer therapy: vaccinating the right patient at the right time. *Front Immunol*. 2018;9(2265):1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30327656/>

88. Raja J, Ludwig JM, Gettinger SN, Schalper KA, Kim HS. Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology. *J Immunother Cancer*. 2018;6(140). Available from: <https://jitc.bmj.com/content/6/1/140.long>
89. Shaul YD, Seger R. The MEK/ERK cascade: from signaling specificity to diverse functions. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1773(8):1213–26. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167488906003193?via%3Dihub>
90. Silva JC. Immuno-oncology news - provenge (sipuleucel-T) [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://immuno-oncologynews.com/provenge-sipuleucel-t/>
91. Carter S, Thurston DE. Immuno-oncology agents for cancer therapy. *Pharm J*. 2020;304(7937):2-27. Available from: <https://pharmaceutical-journal.com/wp-content/uploads/2021/10/Immuno-oncology-agents-for-cancer-therapy-DPS.pdf>
92. Li L, Liu S, Han D, Tang B, Ma J. Delivery and biosafety of oncolytic virotherapy. *Front Oncol*. 2020;10(475):1–15. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.00475/full>
93. Liu M, Guo F. Recent updates on cancer immunotherapy. *Precis Clin Med*. 2018;1(2):65–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30687562/>
94. Berraondo P, Sanmamed MF, Ochoa MC, Etxeberria I, Aznar MA, Pérez-Gracia JL, et al. Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *Br J Cancer*. 2019;120(1):6–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-018-0328-y>
95. Grover P, Cui JJ, Wang Y, Zhang H. Immune cytokines for cancer therapy. *Cancer Stud Ther*. 2019;4(2):1–8. Available from: <https://researchopenworld.com/wp-content/uploads/2019/06/CST-2019-112-Zhang-USA.pdf>
96. Ozga AJ, Chow MT, Luster AD. Chemokines and the immune response to cancer. *Immunity*. 2021;54(5):859–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.01.012>
97. Ciardiello D, Elez E, Tabernero J, Seoane J. Clinical development of therapies targeting TGFβ: current knowledge and future perspectives. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1336–49. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.009>
98. Wang X, Lin Y. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? *Acta Pharmacol Sin*. 2008;29(11):1275–88. Available from: <https://www.nature.com/articles/aps2008156>
99. Conlon KC, Miljkovic MD, Waldmann TA. Cytokines in the treatment of cancer. *J Interf Cytokine Res*. 2019;39(1):6–21. Available from: <https://doi.org/10.1089/jir.2018.0019>
100. Lee S, Margolin K. Cytokines in cancer immunotherapy. *Cancers*. 2011;3(4):3856–93. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers3043856>
101. Shiomi A, Usui T, Mimori T. GM-CSF as a therapeutic target in autoimmune diseases. *Inflamm Regen*. 2016;36(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s41232-016-0014-5>
102. Galluzzi L, Vacchelli E, Pedro JB, Buqué A, Senovilla L, Baracco EE, et al. Classification of current anticancer immunotherapies. *Oncotarget*. 2014;5(24):12472–508. Available from: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2998>
103. Marshall HT, Djamgoz MBA. Immuno-oncology: emerging targets and combination therapies. *Front Oncol*. 2018;8(315):1–29. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2018.00315/full>
104. Pisconti S, Della Vittoria Scarpato G, Facchini G. The evolving landscape of immunotherapy against cancer. *World Cancer Res J*. 2018;5(1: e1042):1–12. Available from: <https://www.wcrj.net/article/1042>
105. June CH, Connor RSO, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018;359(6382):1361–5. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aar6711>

106. Mougin E. Immunothérapie aujourd'hui et demain...à quoi s'attendre du point de vue des soins infirmiers ? In: 9e Journée Romande [Internet]. Sion: Université de Lausanne - CHUV; 2018 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.onkologiepflege.ch/kongresse/journee-romande/archive-exposes-journee-romande/>
107. Oiseth SJ, Aziz MS. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. *J Cancer Metastasis Treat*. 2017;3(10):1–250. Available from: <https://jcmtjournal.com/article/view/2275>
108. Martins F, Orcurto A, Michielin O, Coukos G. Principes de la thérapie cellulaire par transfert adoptif à base de tumor infiltrating lymphocytes. *Rev Med Suisse*. 2016;12(519):989–93. Available from: https://www.revmed.ch/view/448046/3813333/RMS_519_989.pdf
109. Hoyos V, Borrello I. The immunotherapy era of myeloma: monoclonal antibodies, vaccines, and adoptive T-cell therapies. *Blood*. 2016;128(13):1679–87. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-636357>
110. Xu X, Li T, Shen S, Wang J, Abdou P, Gu Z, et al. Advances in engineering cells for cancer immunotherapy. *theranostics*. 2019;9(25):7889–905. Available from: <https://www.thno.org/v09p7889.htm>
111. Riley RS, June CH, Langer R, Mitchell MJ. Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(3):175–96. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41573-018-0006-z>
112. Dhar P, Wu JD. NKG2D and its ligands in cancer. *Curr Opin Immunol*. 2018;51:55–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.02.004>
113. Rosenberg SA, Dudley ME. Adoptive cell therapy for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Curr Opin Immunol*. 2009;22(2):233–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2009.03.002>
114. Yu JX, Upadhyaya S, Tatake R, Barkalow F, Hubbard-Lucey VM. Cancer cell therapies: the clinical trial landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(9):583–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/d41573-020-00099-9>
115. Upadhyaya S, Yu JX, Oliva C, Hooton M, Hodge J, Hubbard-Lucey VM. Impact of covid-19 on oncology clinical trials. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(6):376–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/d41573-020-00093-1>
116. European Society for Medical Oncology. Les effets secondaires liés à l'immunothérapie [Internet]. 2017 [cited 2022 May 10]: 1-34. <https://www.esmo.org/content/download/138227/2546564/1/FR-Guide-pour-les-Patients-les-Effets-Secondaires-Lies-a-l-Immunotherapie.pdf>
117. Yáñez L, Sánchez-Escamilla M, Perales MA. CAR T cell toxicity: Current management and future directions. *HemaSphere*. 2019;3(2):1–10. Available from: https://journals.lww.com/hemasphere/Fulltext/2019/04000/CAR_T_Cell_Toxicity__Current_Management_and_Future.5.aspx
118. Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol Ther - Oncolytics*. 2016;3(16011):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mt.2016.11>
119. Anderson K, Latchford T. Associated toxicities - assessment and management related to CAR T-cell therapy. *Clin J Oncol Nurs*. 2019;23(2):13–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30880814/>
120. Joshi S, Durden DL. Combinatorial approach to improve cancer immunotherapy: rational drug design strategy to simultaneously hit multiple targets to kill tumor cells and to activate the immune system. *J Oncol*. 2019;2019(5245034):1–18. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/5245034>
121. Popovic A, Jaffee EM, Zaidi N. Emerging strategies for combination checkpoint modulators in cancer immunotherapy. *J Clin Invest*. 2018;128(8):3209–18. Available from:

<https://www.jci.org/articles/view/120775>

122. SciencePost. Traiter le cancer : la petite révolution de l'immunothérapie [Internet]. 2016 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://sciencepost.fr/traiter-cancer-petite-revolution-de-limmunotherapie/>
123. Duan Q, Zhang H, Zheng J, Zhang L. Turning cold into hot: firing up the tumor microenvironment. *Trends Cancer*. 2020;6(7):605–18. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.02.022>
124. Aiyyer RA. Immuno-oncology and combination trials: new aspirations, old frustrations [Internet]. *Clinical Trials Arena*. 2018 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.clinicaltrialsarena.com/analysis/59110/>
125. Schmidt C. The benefits of immunotherapy combinations. *Nature*. 2017;552(7685):67–S69. Available from: <https://www.nature.com/articles/d41586-017-08702-7>
126. Ott PA, Hodi FS, Kaufman HL, Wigginton JM, Wolchok JD. Combination immunotherapy: A road map. *J Immunother Cancer*. 2017;5(16):1–15. Available from: <https://jitc.bmj.com/content/5/1/16>
127. Akehurst RL, Abadie E, Renaudin N, Sarkozy F. Variation in health technology assessment and reimbursement processes in europe. *Value Heal*. 2017;20(1):67–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.08.725>
128. Jarosawski S, Toumi M. Market access agreements for pharmaceuticals in europe: Diversity of approaches and underlying concepts. *BMC Health Serv Res*. 2011;11(259):1–7. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/11/259>
129. Vogler S, Paris V, Ferrario A, Wirtz VJ, De Joncheere K, Schneider P, et al. How can pricing and reimbursement policies improve affordable access to medicines ? Lessons learned from european countries. *Appl Health Econ Health Policy*. 2017;15(3):307–21. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40258-016-0300-z>
130. Integlia D, Mazzoni E. Health technology assessment in the european nation - state of art and future scenarios [Internet]. 2017 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.i-com.it/en/2017/02/08/health-technology-assessment-in-the-state-of-art-and-future-scenarios/>
131. Rajala P, Kaasinen E, Raitanen M, Liukkonen T, Rintala E. Perioperative single dose instillation of epirubicin or interferon- α after transurethral resection for the prophylaxis of primary superficial bladder cancer recurrence: a prospective randomized multicenter study - Finnbladder III long-term results. *J Urol*. 2002;168(3):981–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12187204/>
132. CNMSS. Les affections de longue durée (ALD) [Internet]. 2020 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.cnmss.fr/assure/mes-remboursements/les-affections-de-longue-duree-ald-5262.html>
133. Haute Autorité de Santé. Pricing & reimbursement of drugs and HTA policies in France [Internet]. 2014 [cited 2022 May 10]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-03/pricing_reimbursement_of_drugs_and_hta_policies_in_france.pdf
134. Natz A, Campion MG. Pricing and reimbursement of innovative pharmaceuticals in France and the new healthcare reform. *Farneconomia Heal Econ Ther Pathways*. 2012;13(2):49–60. Available from: <https://doaj.org/article/299f678db89749be8f29af02ae8b08fb>
135. Hull S, Reidy R, Kaytlyn O. Pricing & reimbursement 2020 - third edition - reimbursement and funding of hospital-based drug therapies. Castle G, editor. London: Global Legal Group Ltd; 2020 [cited 2022 May 10]: 1–15. Available from: https://hullassociates.com/wp-content/uploads/2020/08/GLI-PR20_Chapter-1_Hull-Associates-1.pdf
136. Omedit-Auvergne-Rhône-Alpes. Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (CAQES) [Internet]. 2022 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.omedit-auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/contrat-damelioration-de-la-qualite-et-de-lefficiency-des-soins-caques-6>
137. Lignier M. L'accès précoce au médicament innovant en France : modalités et enjeux face à l'arrivée

- d'une innovation de rupture, l'immunothérapie spécifique en oncologie. Thèse d'exercice: Pharm. Université de Poitiers; 2019;1-108. Available from: <http://nuxeo.edel.univ-poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/9bea3017-88ef-4c28-8a9c-b43f852512e7>
138. Omedit-Pays de la Loire. Circuit du médicament rétrocéderable [Internet]. 2021 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/lien-ville-hopital/retrocession/circuit-du-medicament-retrocedable/>
 139. Daudigny Y, Deroche C, Guillotin V. Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce-rapport d'information n° 569 (2017-2018) de M. Yves Daudigny, Mmes Catherine Deroche et Véronique Guillotin, fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale et de la commission des affaires sociales [Internet]. Sénat. 2018 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.senat.fr/notice-rapport/2017/r17-569-notice.html>
 140. Comité Economique des Produits de Santé - Les Entreprises du Médicament. Accord-cadre du 05/03/2021 entre le comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem) [Internet]. Paris; 2021 [cited 2022 May 10]. Available from: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_21-24_signe.pdf
 141. Sénat. Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2022 : Examen des articles [Internet]. 2022 [cited 2022 May 10]. Available from: <http://www.senat.fr/rap/l21-130-2/l21-130-25.html>
 142. Ministère des Solidarités et de la Santé. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle [Internet]. 2022 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>
 143. Leverkus F, Chuang-Stein C. Implementation of AMNOG: an industry perspective. *Biometrical J.* 2016;58(1):76–88. Available from: <https://doi.org/10.1002/bimj.201300256>
 144. Reese U, Kemmer C. Pricing & reimbursement 2018 - first edition - Germany [Internet]. Dougherty EJ, editor. London: Global Legal Insights; 2018 [cited 2022 May 10]: 100–11. Available from: <https://www.globallegalinsights.com/practice-areas/pricing-and-reimbursement-laws-and-regulations/spain>
 145. Wenzl M, Paris V. Pharmaceutical reimbursement and pricing in Germany [Internet]. 2018 [cited 2022 May 10]. Available from: <http://www.oecd.org/els/health-systems/Pharmaceutical-Reimbursement-and-Pricing-in-Germany.pdf>
 146. IGES Institute. Reimbursement of pharmaceuticals in germany 2020/2021 -finding your way into the German pharmaceutical market [Internet]. 2021 [cited 2022 May 10]. Available from: https://www.iges.com/e15094/e15095/e15096/e17469/IGES_Reimbursement_Pharmaceuticals_Germany_2020_2021_WEB_ger.pdf
 147. Anderson M, Drummond M, Taylor D, McGuire A, Carter P, Mossialos E. Promoting innovation while controlling cost: the UK's approach to health technology assessment. *Health Policy.* 2022;126(3):224–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2022.01.013>
 148. NICE-National institute for health and care excellence. Technology appraisal guidance [Internet]. 2022 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance>
 149. Covance. Pricing & reimbursement in England [Internet]. 2019 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://app.swapcard.com/event/world-pharma-pricing-evidence-and-market-access-congress/exhibitor/RXhoaWJpdG9yXzE3MzY4OA==>
 150. Drummond MF. What are the HTA processes in the UK ? [Internet]. 2009 [cited 2022 May 10]. Available from: http://www.bandolier.org.uk/painres/download/whatis/What_are_HTA_proc.pdf
 151. Gannedahl M, Udechuku A, Bending MW. Initiatives driving accelerated access to medicines in

- Europe: review of recent concepts and developments. *J Med Access*. 2018;2:1–7. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2399202618761854>
152. Castle G, Kelly B, Gathani R. Pricing & reimbursement laws and regulation 2021 - fourth edition - United Kingdom [Internet]. Caste G, editor. London: Global Legal Insights; 2021 [cited 2022 May 10];205-217 . Available from: <https://www.globallegalinsights.com/practice-areas/pricing-and-reimbursement-laws-and-regulations/united-kingdom>
 153. York Health Economics Consortium. Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) [Internet]. 2016 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://yhec.co.uk/glossary/incremental-cost-effectiveness-ratio-icer/>
 154. Raïs Ali S, Tubeuf S. Working paper N° 2018 – 20 - seuil d ' acceptabilité des technologies de santé : quel retour d ' expérience 20 ans après ? [Internet]. Paris; 2018 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://dial.uclouvain.be/pr/boreal/object/boreal:219629>
 155. World Health Organisation. Access to medicines, vaccines and pharmaceuticals - technical report - pricing of cancer medicines and its impacts [Internet]. WHO press. 2018 [cited 2022 May 10];1–171. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/277190>
 156. Bourassa Forcier M, Noël F. Product listing agreements (PLAs): a new tool for reaching Quebec's pharmaceutical policy objectives ? *Healthc policy*. 2013;9(1):65–75. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/256083817%0AProduct>
 157. Barbier N. Reimbursement challenges with new emerging cancer therapies. In: EFPSI/BBS [Internet]. Basel; 2015 [cited 2022 May 10]. Available from: [https://www.efspi.org/documents/events/archive/09_Reimbursement challenges with EFPSI BBS 2015 06 23_final.pdf](https://www.efspi.org/documents/events/archive/09_Reimbursement%20challenges%20with%20EFPSI%20BBS%202015%2006%2023_final.pdf)
 158. Sotelo-Rodríguez DC, Ruíz-Patiño A, Ricaurte L, Arrieta O, Zatarain-Barrón ZL, Cardona AF. Challenges and shifting paradigms in clinical trials in oncology: The case for immunological and targeted therapies. *Ecancermedicalsecience*. 2019;13(936):1–8. Available from: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2019.936>
 159. Les Entreprises du Médicament. Economie - accès au marché [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.leem.org/acces-au-marche>
 160. Sénat. Refonder l'écosystème français et européen de l'innovation en santé [Internet]. 2022 [cited 2022 May 10]. Available from: <http://www.senat.fr/rap/r20-708/r20-708.html>
 161. Haute Autorité de Santé - Commission de la Transparence. Rapport d'activité 2020 [Internet]. 2020 [cited 2022 May 10]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/ra_2020_ct_vdef.pdf
 162. Lach K, Chouaid C, Rémuzat C, Toumi M. Specificities of cancer immunotherapy – challenges from market access perspective. In: ISPOR 20th Annual European Congress [Internet]. Glasgow: Creativ.Ceutical; 2017 [cited 2022 May 10]. Available from: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(17\)32185-X/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS109830151732185X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(17)32185-X/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS109830151732185X%3Fshowall%3Dtrue)
 163. Bang H, Zhao H. Median-based incremental cost-effectiveness ratio (ICER). *J Stat Theory Pract*. 2012;6(3):428–42. Available from: <https://doi.org/10.1080/15598608.2012.695571>
 164. Gibson EJ, Begum N, Koblbauer I, Dranitsaris G, Liew D, McEwan P, et al. Modeling the economic outcomes of immuno-oncology drugs: alternative model frameworks to capture clinical outcomes. *Clin Outcomes Res*. 2018;10:139–54. Available from: <https://doi.org/10.2147/CEOR.S144208>
 165. Lee Ventola C. Cancer immunotherapy, part 3: challenges and future trends. *P T*. 2017;42(8):514–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5521300/>
 166. Sen N, Thomas H, Stirling C, Van den Heuvel R. The future of oncology: a focused approach to

- winning in 2030 [Internet]. 2018 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://assets.kpmg/content/dam/kpmg/cn/pdf/en/2018/04/the-future-of-oncology.pdf>
167. Boitiaux C. La campagne de médecins du monde contre les médicaments chers ne sera pas affichée [Internet]. France 24. 2016 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.france24.com/fr/20160613-medecins-monde-censure-pas-heurter-lobby-pharmaceutique-medicament-cancer-transport-affiche>
 168. Basta! Observatoire des multinationales. Lobbying et megaprofits: tout ce que les labos pharmaceutiques voudraient vous cacher. [Internet]. 2018 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.bastamag.net/webdocs/pharmapapers/>
 169. Haute Autorité de Santé. Autorisation d ' accès précoce aux médicaments : doctrine d 'évaluation de la HAS [Internet]. 2022 [cited 2022 May 10]: 1–17. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/acces_precoces_-_doctrine.pdf
 170. Le Cardiologue: revue du syndicat national des cardiologues. Réduire les délais d'accès au marché des nouveaux médicaments [Internet]. 2019 [cited 2022 May 10]. Available from: <http://lecardiologue.com/reduire-les-delaix-dacces-au-marche-des-nouveaux-medicaments/>
 171. Pelé S. Le nouvel accord-cadre Leem – CEPS pourrait apporter des changements substantiels à la fixation du prix des médicaments [Internet]. 2021 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.usinenouvelle.com/blogs/cabinet-dechert/le-nouvel-accord-cadre-leem-ceps-pourrait-apporter-des-changements-substantiels-a-la-fixation-du-prix-des-medicaments.N1104794>
 172. Miglierini G. Steps forward towards the new framework for HTA [Internet]. European Industrial Pharmacist Group. 2021 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://eipg.eu/tag/eunetha-21/>
 173. European Commission. Regulation on health technology assessment [Internet]. 2021 [cited 2022 May 10]. Available from: https://ec.europa.eu/health/health-technology-assessment/regulation-health-technology-assessment_en
 174. Haute Autorité de Santé. Rencontre précoce nationale pour un médicament en cours de développement clinique - modalités de soumission et déroulement de la procédure [Internet]. 2020 [cited 2022 May 10]: 1–11. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-07/rp_modalites_26072013.pdf
 175. Les Entreprises du Médicament. L'engagement du LEEM contre le cancer nos 15 objectifs [Internet]. 2018 [cited 2022 May 10]: 1-68. Available from: https://www.leem.org/sites/default/files/2018-02/LEEM_Plateforme_Cancers.pdf
 176. Martenot G, Caroff-Balleydier M. Loi de financement de la sécurité sociale 2022-LFSS 2022 [Internet]. KPMG. 2022 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://home.kpmg/fr/fr/home/services/kpmg-avocats/kpmg-avocats-actualites/loi-de-financement-de-la-securite-sociale-pour-2022.html>
 177. Gibson EJ, Begum N, Koblbauer I, Dranitsaris G, Liew D, McEwan P, et al. Cohort versus patient level simulation for the economic evaluation of single versus combination immuno-oncology therapies in metastatic melanoma. *J Med Econ*. 2019;22(6):531–44. Available from: <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1569446>
 178. Hoang VP, Shanahan M, Shukla N, Perez P, Farrell M, Ritter A. A systematic review of modelling approaches in economic evaluations of health interventions for drug and alcohol problems. *BMC Health Serv Res*. 2016;16(127):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12913-016-1368-8>
 179. Team BM. Cell-based cancer immunotherapies: commercial risk, curative reward, part two [Internet]. 2019 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://bluematterconsulting.com/cell-based-cancer-immunotherapies-ii/>
 180. Global Pricing Innovations. Combination therapy for melanoma what are the current challenges in pricing access from EU and US payers perspective [Internet]. 2021 [cited 2022 May 10]. Available

from: <https://globalpricing.com/>

181. Comité Economique des Produits de Santé. Liste I et II [Internet]. 2016 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/liste-i-et-ii>
182. Institut National du Cancer. Panorama des cancers en France-edition 2021 [Internet]. Institut National du Cancer (INCa), editor. Boulogne Billancourt: e-cancer; 2018 [cited 2022 May 10]: 1-17. Available from: [https://www.e-cancer.fr/pdf_inca/preview/303372/4327939/file/Panorama des cancers en France_2021.pdf](https://www.e-cancer.fr/pdf_inca/preview/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers%20en%20France_2021.pdf)
183. Institut National du Cancer. Panorama des cancers en France-edition 2022 [Internet]. Institut National du Cancer (INCa), editor. Boulogne Billancourt: e-cancer; 2022 [cited 2022 May 10]: 1-19. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2022>
184. Phamax. Improving the access to immuno-oncology in Europe : barriers and potential solutions [Internet]. 2017 [cited 2022 May 10]. Available from: https://www.phamax.ch/wp-content/uploads/bsk-pdf-manager/02022017151900PM_1.pdf
185. Pisani J, Lee M. Accelerated access review: proposition 2: getting ahead of the curve - recommendations for accelerated access pathways and a flexible pricing and reimbursement framework [Internet]. 2016 [cited 2022 May 10]. Available from: https://pwc.blogs.com/health_matters/2016/04/accelerated-access-review-proposition-2-getting-ahead-of-the-curve.html
186. Centers for Disease Control and Prevention. Adenoviruses [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/adenovirus/hcp/index.html>
187. NCI Thesaurus [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/>
188. CNRTL. CNRTL- ortolang outils et ressources pour un traitement optimisé de la langue - anaphylactoïde [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.cnrtl.fr/definition/anaphylactoïde>
189. King TC. Elsevier's integrated pathology - Tissue homeostasis, damage, and repair [Internet]. Mosby SL, editor. Elsevier Inc; 2007 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/autocrine-signalling>
190. Farlex. The free dictionary - medical dictionary [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/>
191. Mandal DA. What are dendritic cells ? [Internet]. 2019 [cited 2022 May 10]. Available from: [https://www.news-medical.net/health/What-are-Dendritic-Cells.aspx#:~:text=Dendritic cells are a type,to as "professional" APCs.](https://www.news-medical.net/health/What-are-Dendritic-Cells.aspx#:~:text=Dendritic cells are a type,to as)
192. Félétou M, Busse R, Edwards G, Fleming I, Weston AH, Vanhoutte PM. Dialogue entre cellules endothéliales et cellules musculaires lisses. Med Sci. 2003;19(12):1242–50. Available from: https://www.medicinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2003/10/medsci20031912p1242/medsci20031912p1242.html
193. R&D Systems. Natural killer T (NKT) cells [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.rndsystems.com/research-area/natural-killer-t--nkt--cells>
194. BSI. British Society for Immunology [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/cells/regulatory-t-cells-tregs>
195. Universalis. EU universalis.fr - dictionnaire [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.universalis.fr/dictionnaire/>
196. Larousse. Dictionnaire [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/>

197. Futura-Sciences. Santé - définitions [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/>
198. ICH. ICH harmonisation for better health - CTD [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.ich.org/page/ctd>
199. Krauth C. EQ-5D (EuroQol) - Gabler Wirtschaftslexikon [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://wirtschaftslexikon.gabler.de/definition/eq-5d-euroqol-51755>
200. Blum CL, Menzinger S, Genné D. Erysipèle : manifestations cliniques et prise en charge. *Rev Med Suisse*. 2013;9(401):1812–5. Available from: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-401/erysipele-manifestations-cliniques-et-prise-en-charge>
201. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech*. 2000;50(3):183–258. Available from: [https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20000801\)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20000801)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H)
202. ThermoFisher Scientific. Granzyme A and granzyme B pathway [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.thermofisher.com/de/de/home/life-science/antibodies/antibodies-learning-center/antibodies-resource-library/cell-signaling-pathways/granzyme-pathway.html>
203. MyPathologyReport.ca. Hybridation in situ en fluorescence (FISH) [Internet]. 2021 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.mypathologyreport.ca/fr/fluorescence-in-situ-hybridization/>
204. Boster Biological Technology. Immunohistochemistry (IHC) principle [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.bosterbio.com/protocol-and-troubleshooting/immunohistochemistry-ihc-principle>
205. Croft M. Control of immunity by the TNFR-related molecule Ox40 (CD134). *Annu Rev Immunol*. 2010;28(1):57–78. Available from: https://www.researchgate.net/publication/42388236_Control_of_immunity_by_the_TNFR-related_molecule_Ox40_CD134
206. Soumelis V. La lymphopoïétine stromale thymique (TSLP) de l'homéostasie lymphocytaire à l'initiation des réactions allergiques. *Med Sci*. 2007;23(8–9):692–4. Available from: <https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/pdf/2007/09/medsci2007238-9p692.pdf>
207. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail. Maladie de Newcastle et paramyxovirose du pigeon - fiche d'information générale sur les maladies de l'oie [Internet]. 2013 [cited 2022 May 10]. Available from: https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT-Fi-Maladie_Newcastle.pdf
208. Gustave Roussy. Neuroblastome [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/neuroblastome>
209. Chantrain C, DeClerck YA. Les métalloprotéases matricielles et leurs inhibiteurs synthétiques dans la progression tumorale. *Med Sci*. 2002;18(5):565–75. Available from: <https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/pdf/2002/05/medsci2002185p565.pdf>
210. Chen TT. Milestone survival: a potential intermediate endpoint for immune checkpoint inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(9):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4836810/pdf/djv156.pdf>
211. Direction de la recherche, des études de l'évaluation et des statistiques. La morbidité hospitalière : définitions et méthodes [Internet]. 2020 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/ressources-et-methodes/la-morbidite-hospitaliere-definitions-et-methodes>
212. Le Cancer.fr. Myélome : définition [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://lecancer.fr/dossiers/le-cancer-ce-qu-il-faut-savoir/les-differents-types-de-cancer/myelome/myelome-definition/>
213. Dupont M, Ouachée A, Royer J, Dupuy C. NADPH oxydase: agent double dans l'inflammation ? *Med*

- Sci. 2016;32(10):833–5. Available from:
https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2016/09/medsci20163210p833/medsci20163210p833.html
214. Vantourout P, Hayday A. Régulation de la visibilité immunologique par le récepteur de l'EGF. *Med Sci.* 2014;30(8–9):742–4. Available from:
<https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/ref/2014/08/medsci2014308-9p742/medsci2014308-9p742.html>
 215. Lin W. Les puces à ADN sur lames de verre : principes et méthodes de confection , d ' application expérimentale et d ' analyse des données. [Internet]. Proteome. Institut Curie; 2004 [cited 2022 May 10]. Available from: <http://www.afhalifax.ca/magazine/wp-content/sciences/PuceADN/microarray-WLin-2004.pdf>
 216. Gugliucci A, Thornburg RW, Menini T. Medical biochemistry - chapter biosynthesis and degradation of nucleotides [Internet]. 5th ed. Elsevier Limited., editor. 2019 [cited 2022 May 10]: 203–214. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/ribonucleotide-reductase>
 217. Data-to-Viz.com. The radar chart and its caveats [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.data-to-viz.com/caveat/spider.html>
 218. JMP Clinical User's Guide. Swimmer plot [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: https://www.jmp.com/support/downloads/JMPC80_documentation/Content/JMPCUserGuide/GR_C_0030.htm
 219. Institut National du Cancer. dictionnaire [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/S/systeme-lymphatique>
 220. Nadeau V, Bissonauth V, Charron J. Le rôle des kinases Mek1 et Mek2 dans la formation de la barrière hématoplacentaire chez la souris. *Med Sci.* 2012;28(4):409–15. Available from: https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2012/05/medsci2012284p409/medsci2012284p409.html

ACCES AU MARCHÉ DES TRAITEMENTS IMMUNO-ONCOLOGIQUES : QUELS DEFIS ?

RÉSUMÉ

L'immuno-oncologie révolutionne la prise en charge du cancer en stimulant les défenses de l'organisme contre les cellules cancéreuses. Les approches thérapeutiques incluent les vaccins anti-cancéreux, les virus oncolytiques, les inhibiteurs des points de contrôles, les anticorps monoclonaux, les thérapies cellulaires adoptives, les cytokines et les thérapies combinatoires.

Des recherches dans la littérature scientifique, sur le site des autorités de santé, dans les textes de lois et publications d'industriels ont été effectuées afin d'identifier les problématiques inhérentes à l'accès au marché de ces thérapies et comment garantir et pérenniser leur accès.

Ces thérapies présentent des difficultés au niveau du développement clinique, avec des données incomplètes pour le taux de réponse global, la survie sans progression. Des effets secondaires difficiles à prévoir, avec des réactions immunitaires sévères peuvent également survenir. Cela entraîne des difficultés pour documenter d'une part la qualité, sécurité et efficacité du médicament pour l'obtention d'AMM et d'autre part pour décrire la valeur du médicament pour les dossiers de remboursement et de fixation des prix en générant des coûts pour les payeurs. Afin de raccourcir les délais d'obtention d'AMM, une reconnaissance du médicament comme ATMP, avec un dialogue précoce avec les autorités pour une conception adaptée des essais cliniques peuvent être envisagés. La gestion des coûts peut être améliorée en anticipant l'arrivée des immunothérapies sur le marché, par la mise en place d'un plan de gestion des risques, ainsi que des prix évolutifs selon l'efficacité avec un suivi post-AMM.

Mots-clés : immuno-oncologie, immunothérapies anti-cancéreuses, accès au marché, difficultés

MARKET ACCESS OF IMMUNO-ONCOLOGICAL TREATMENTS: WHAT CHALLENGES ?

ABSTRACT

Immuno-oncology is revolutionising the management of cancer by stimulating the body's own defences against cancer cells. Therapeutic approaches include cancer vaccines, oncolytic viruses, checkpoint inhibitors, monoclonal antibodies, adoptive cell therapies, cytokines and combination therapies.

Searches of the scientific literature, health authority websites, legal texts and industry publications were carried out to identify the problems inherent in accessing the market for these therapies and how to ensure and sustain their access.

These therapies present difficulties in clinical development, with incomplete data for overall response rate, progression-free survival. Difficulties to predict side-effects with severe immune reactions can also occur. This leads to difficulties in documenting the quality, safety and efficacy of the drug for marketing authorisation on the one hand, and in describing the value of the drug for reimbursement and pricing purposes on the other, generating costs for payers. In order to shorten the time to market, recognition of the drug as an ATMP, with early dialogue with the authorities for appropriate clinical trial design, can be considered. Cost management can be improved by anticipating the arrival of immunotherapies on the market, by setting up a risk management plan, as well as prices that evolve according to efficacy with post-authorisation monitoring.

Keywords : immuno-oncology, anti-cancer immunotherapies, market access, difficulties